

PARIIS

PARIS VII
ANNEE 1972

204

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

par

Jean-Michel BENOIT, né le 19 Janvier 1943 à ALES (Gard)

Présentée et soutenue publiquement le :

1972 .

ETUDE DE L'INSULINE ET DE L'HORMONE DE CROISSANCE
PLASMATIKUES CHEZ 53 OBESES.

Président : Monsieur Michel LAMOTTE, Professeur.

PARIS VII

ANNEE 1972

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

DIPLOME D'ETAT

par

Jean-Michel BENOIT, né le 19 Janvier 1943 à ALES (Gard)

Présentée et soutenue publiquement le :

ETUDE DE L'INSULINE ET DE L'HORMONE DE CROISSANCE
PLASMATIKUES CHEZ 53 OBESES.

Président : Monsieur Michel LAMOTTE, Professeur.



A Annie

A Jeanne et Jean BENOIT

A Clémence et Maurice DELAHAIE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547102_0001

A Catherine, Françoise et Christian BENOIT

A Monique et Alain PEGOURIER

A Gisèle DELAHAIE

A Francine et Charles CAULIN

A Pascale CROSNIER

A Bernard DUBOIS

A Monsieur le Professeur M. LAMOTTE
Professeur de Clinique Thérapeutique
Médecin de l'Hôpital Lariboisière

qui nous a fait l'honneur de bien vouloir
présider cette thèse

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre reconnaissance
et de notre profond respect.

Au Professeur agrégé J.-M. SEGRESTAA

Au Docteur J. GUERIS

qui nous ont patiemment suivis et conseillés
tout au long de l'élaboration

Qu'ils en soient vivement remerciés.

Ce ne sont point des Fables, ce sont
des Expériences réelles et effectives,
que j'ai vues et que je sais certainement,
comme tout homme qui sera Philosophe
le pourra aisément reconnaître par cet
écrit.

Eyrénée Philalèthe
(Entrée ouverte au palais fermé du Roi)

INTRODUCTION

L'obésité est, comme la sédentarité, l'image de la puissance ; l'embonpoint un gage apparent de sécurité.

Elle est fréquente, particulièrement entre 40 et 60 ans. Aux Etats-Unis, un cinquième de la population âgée de plus de 30 ans présente un excès pondéral de 10 pour 100 au-dessus du poids théorique. Un quinzième environ de la population supporte un excès de 20 pour 100.

La définition de cet état n'est pas aussi simple que sa fréquence ne le laisserait supposer. Elle se heurte en particulier à la définition du poids normal, qui ne constitue qu'un premier élément d'étude de l'obésité. De nombreuses formules ont été proposées pour établir ce "poids normal". La formule de Broca : $P = T - 100$ a été souvent et légitimement discutée. Pour Pende, l'obésité commence lorsque le rapport $T \text{ cm} / P \text{ Kg}$ est inférieur à 2,4. Selon la formule de Quetelet-Bouchard, on parle d'obésité lorsque le rapport $P \text{ Kg} / T \text{ dm}$ est supérieur à 4 chez l'homme, ou à 3,5 chez la femme.

La formule de Lorentz :

$P = (T - 100) - 0,25 (T - 150)$ paraît s'approcher le plus d'une solution idéale. (12)

Cependant, même dans ce dernier cas, il n'est pas tenu compte de la constitution du sujet, ni de son âge. On a donc proposé des modifications tendant à faire intervenir ces paramètres. (263)

L'Ecole Marseillaise distingue différents types de sujets selon leur morphologie (292) (294) (295) en particulier brévilignes et longilignes. Deux types principaux d'obésités sont retenus : l'obésité gynoïde, plus fréquente chez la femme, où la surcharge prédomine dans la partie inférieure du corps ; l'obésité androïde, où la surcharge prédomine dans la moitié supérieure du corps, au niveau de la nuque, du cou, des épaules, des bras, du thorax, réalisant une silhouette tout à fait caractéristique. Dans ce type d'obésité, le tissu musculaire est plus important, l'activité physique conservée, le caractère extraverti. (43) (290)

Finalement lorsque l'on désire obtenir rapidement le "poids idéal" d'un sujet, les Tables des Compagnies Américaines d'Assurance sur la Vie restent essentielles. (27) Elles ont le mérite de légitimer la notion de "poids idéal" puisqu'elles ont été obtenues en calculant statistiquement le poids moyen des sujets pour lesquels les chances de vie prolongée sont les plus grandes. Une augmentation de 10 à 20 pour 100 de ce poids idéal - selon les auteurs - marque l'entrée du sujet dans la catégorie des obèses.

L'obésité ne peut toutefois se définir comme un simple excès pondéral. La définition doit également faire intervenir l'existence d'un dépôt graisseux excessif. Partant de cette constatation simple, plusieurs méthodes ont été imaginées pour évaluer cet excès lipidique. Mesure du pli graisseux - on a d'ailleurs trouvé chez l'homme normal une relation entre le pli graisseux et la glycémie et la lipidémie (3) - ou mieux, mesure des plis graisseux sus et sous ombilicaux qui permet d'établir le rapport :

$$\frac{(\text{Pli sus ombilical})^2}{(\text{Pli sous ombilical})^2} \quad (12)$$

Le morphogramme de Decourt comporte la mesure de la taille, des diamètres bi-huméraux, thoraciques, bi-trochantériens, et de la hauteur sol-trochanter. (63) Il permet d'obtenir des graphiques différents selon le sexe, et distingue les obésités gynoïdes (44 %), ortho et hyperandriques (277). Des méthodes biologiques plus complexes ont été proposées pour déterminer plus exactement la masse graisseuse, incluant la dissection isotopique (27) et la densimétrie (192). On peut admettre, après ces études, la définition suivante de l'obésité "franche" : "tout état qui s'accompagne d'un dépôt lipidique représentant 30 pour 100 du poids" (27) (145).

Certes, toutes ces normes, méthodes et chiffres prêtent à discussion. Mais elles ne concernent que les frontières entre l'obèse et le normal. Au fond, point n'est besoin de longues discussions devant l'obèse patent.

.../...

L'obésité est une maladie (11). La liste est longue des complications auxquelles elle expose. Outre les décompensations accélérées d'autres affections, les complications cutanées (infections, vergetures), veineuses (varices, phlébites), articulaires (arthroses), respiratoires (pouvant aboutir au syndrome de Pickwick (145), digestives (troubles dyspeptiques, fréquence des lithiases vésiculaires), endocriniennes (irrégularités menstruelles, grossesses à risque plus élevé, parfois stérilité), artérielles (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, athérome), métabolique (hyperuricémie, hyperlipémie endogène de type IV), cette liste n'étant pas exhaustive.

Les rapports de l'obésité et du diabète méritent d'être mentionnés particulièrement, de même que les rapports de l'obésité et de l'athérome. En ce qui concerne l'athérome, les auteurs Marseillais insistent sur l'importance du morphotype. L'obésité androïde voit fréquemment son évolution s'enrichir de signes de la série cortico-surrénale, en particulier les vergetures colorées (43). Ainsi soumis à une hypersécrétion hypophyso-cortico-surrénalienne, les obèses androïdes seraient nettement plus accessibles à l'athérosclérose coronarienne (289). L'obésité en soi ne serait qu'un risque athérogène, mais son association quasi constante aux autres facteurs, en particulier métaboliques, la rend très athérogène (130).

Tout le monde s'accorde à reconnaître qu'il existe un rapport étroit entre la constitution de l'obésité et l'apparition du diabète "gras". Mais les rapports unissant les deux maladies sont fort complexes. Le "diabète gras" est tardif, bien postérieur à la constitution de l'obésité. Selon les auteurs et les critères utilisés, 30 à 60 pour 100 des obèses non diabétiques présentent des troubles de la glycorégulation : glycémie de base un peu supérieure à la normale et surtout réponse excessive aux épreuves d'hyperglycémie provoquée par ingestion orale de glucose ou par administration du glucagon (144) (145). En outre, 85 pour 100 des diabétiques obèses dont le poids est revenu à la normale, avec disparition de la glycosurie, conservent une réponse pathologique (144). Les auteurs Marseillais insistent sur la prédisposition particulière des obèses de morphotype androïde à développer un diabète (289).

Ces considérations sont d'un intérêt évident si l'on considère la nécessité de prévenir des risques aussi importants que l'athérome ou le diabète. Mais, malheureusement, l'étude de la glycémie ou de l'hyperglycémie provoquée ne suffit pas pour classer un sujet dans la catégorie des obèses simples ou dans celle des obèses diabétiques. Ces deux variétés de malades ont des frontières indiscernables. Le but actuel des dosages d'insulinémie ou, d'une façon générale des hormones de la glycorégulation, est d'aider à fixer ces frontières.

R A P P E L

Nous nous proposons de rappeler ici l'essentiel des faits acquis en ce qui concerne l'obésité et le tissu adipeux.

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de la structure de l'obèse. Le fractionnement de l'organisme en compartiments ou secteurs (ou volumes de dilution d'un indicateur) est le résultat d'une technique : mesure de la diffusion d'un traceur dans l'organisme. Celle-ci permet de définir un espace Albumine, un espace Sodium, un espace Eau Tritiée et un espace Potassium correspondant approximativement aux volumes : intra-vasculaire, extra-cellulaire, eau totale, et intra-cellulaire. On trouve dans l'obésité un pourcentage d'eau totale inférieur à celui du sujet normal, une diminution du pourcentage d'hydratation extra-cellulaire, alors que la variation du liquide intra-cellulaire est inconstante, et que le volume plasmatique évolue parallèlement au volume des liquides extra-cellulaires (27) (32) (145) (277). Par ailleurs, il existe un trouble du transit de l'eau (145).

La densimétrie et la dissection isotopique, évoquées précédemment,,permettent des fractionnements pondéraux plus précis. On peut distinguer (190) les obésités compensées, avec un rapport eau cellulaire/eau totale normale, et un espace sodium normal ; les obésités décompensées où l'eau intra-cellulaire est basse et le compartiment sodium élargi.

Plusieurs auteurs signalent l'intérêt de la biopsie de tissus adipeux qui est le plus souvent pratiquée sur le tissu sous-cutané (31) (34) (35) (145) (176). Ainsi la réunion des diverses techniques : mesure des secteurs hydriques, densimétrie, bilans azotés, est de grand intérêt et fournit des indices de valeur.

L'ensemble des études consacrées au tissu adipeux a apporté un certain nombre de renseignements actuellement admis par tous. Il est ainsi reconnu que le tissu adipeux est un tissu fortement spécialisé qui ne fait

.../...

son apparition qu'avec l'homéothermie, où il remplace le foie dans sa fonction de stockage des triglycérides. Il est le siège d'une incessante activité de liposynthèse et de lipolyse (23) (31) (32) (97) (103) (111) (132) (177) (200) (306) (251) (318), assurées grâce à un système enzymatique (21) (75) (133) (236). Parmi les enzymes, la lipase hormonosensible est particulièrement intéressante (244) (307). Elle est surtout activée par les catecholamines, noradrénaline plus qu'adrénaline, et accessoirement par l'ACTH. L'hormone de croissance, la TSH, certains polypeptides anté-hypophysaires et post-hypophysaires, le cortisol, le glucagon, la thyroxine, accroissent la lipolyse. L'action stimulatrice de la noradrénaline sur la lipase hormonosensible est inhibée par la prostaglandine. La lipolyse est inhibée par l'insuline, par l'augmentation du glucose et des acides gras non estérifiés du sang. Le système nerveux enfin, par son action sur l'adrénergisme périphérique et probablement par d'autres mécanismes, commande la succession de la liposynthèse et de la lipolyse (45) (58) (63) (145) (175) (213) (219) (229) (277) (287) (305).

L'étude des obésités expérimentales a également apporté des résultats intéressants. On peut distinguer deux formes d'obésité (181) (182). Les obésités de régulation où la cause est l'hyperphagie et les obésités métaboliques qui relèvent d'un trouble génétique du métabolisme lipidique (et qui sont insensibles au jeûne). Les obésités dues à une lésion hypothalamique sont le type de l'obésité de régulation (173) (319). Les obésités héréditaires ont été particulièrement étudiées chez la souris puisque l'on obtient facilement dans ce cas, des souches transmettant la tare (165) (167) (168) (267).

Ces résultats éclairent certaines observations effectuées chez l'homme (73) (127) (209). On peut donc distinguer plusieurs types d'obésité humaine.

- L'obésité par hyperphagie (dite exogène) est démontrée chez l'homme (4)
- L'obésité héréditaire n'est pas démontrée : en particulier, il n'y a pas d'obésité humaine résistante au jeûne.
- On ne peut admettre une obésité "endogène" (161) que sous la forme suivante : facteurs endogènes intervenant sur la prise d'ingesta (par exemple

insuline --- faim --- ingesta augmentés) ou les *dépenses caloriques (par exemple thyroxine --- augmentation des dépenses caloriques tissulaires --- excréta augmentés) ou la dérivation d'un secteur non lipidique sur le secteur lipidique (par exemple cortisol --- néoglucogenèse et lipogenèse aux dépens des protides --- amaigrissement de la masse maigre et augmentation de la masse adipeuse.)

Il faut dire alors que ces conditions représentent des situations pathologiques bien différentes de l'obésité commune :

- par exemple insuline en excès : insulinome, diabétique surdosé.
- ou carence en thyroxine : hypothyroïdie
- ou cortisol en excès : syndrome de Cushing.

Dans l'obésité commune, aucun de ces facteurs n'est relevé, tout au moins sous leurs reflets métaboliques communs. Les modifications hormonales apparaissent alors comme des conséquences de l'inflation adipeuse et ne peuvent être tenues pour causes.

Les dosages d'hormones protéïques circulantes sous épreuves dynamiques ont constitué un progrès dans l'étude de l'obésité. L'hormone de croissance a d'abord été dosée par la mesure de son action stimulante sur la hauteur du cartilage de conjugaison du tibia de rats immatures hypophysectomisés (Greenspan 1949), puis par la mesure de la captation du soufre radioactif par le cartilage costal in vitro (Daughaday 1959) ou in vivo (Collins 1960). L'insuline était mesurée par la détermination, in vitro, de l'utilisation du glucose ou de la production de 14 Co_2 par le diaphragme ou la graisse épидidymaire du rat (39) (163). Cependant ces différents dosages reposant sur le pouvoir biologique de l'hormone étudiée sont de réalisation délicate et ne permettent en aucun cas des études cliniques extensives.

L'apparition de la méthode radioimmunologique mise au point par Berson et Yalow (320) permet de pallier ces inconvénients. Elle repose sur l'antigenicité des peptides hormonaux et le principe de dilution isotopique. Sa technique est simple, permet des dosages en grande série, mais nécessite des opérateurs entraînés pour éviter les erreurs de manipulation et d'interprétation. Elle a fait naître de nombreuses controverses. Elle ne mesure pas un pouvoir biologique mais une réaction immunologique reposant sur la structure tertiaire de la molécule. Il existe des différences importantes

entre les résultats fournis et ceux trouvés par les méthodes biologiques en particulier la graisse épидидymaire de rat. Il n'est pas certain que la réactivité immunologique de l'hormone circulante mesurée et de l'hormone extraite de la glande productrice servant d'étalon soient identiques. Cependant la concordance entre ces résultats et ce que l'on sait de la physiopathologie des hormones dosées la fait considérer comme la technique de choix pour l'étude de leurs taux plasmatiques. Plusieurs variantes de la méthode de Berson et Yalow ont été proposées (8) (46) (84) (101) (102) (115) (234) (321). Les mêmes principes de dosage sont utilisés pour l'hormone de croissance (78).

De nouvelles questions sont actuellement en discussion. La proinsuline et le peptide de connection, dont on sait qu'ils circulent dans le plasma dans des proportions variables, ne sont pas séparables radioimmunologiquement de l'insuline. Il est légitime de les identifier à ce qui a été décrit sous le nom de "Big insuline".

Les fractionnements du plasma par chromatographie ont permis d'individualiser également une "Big-Big insuline".

De même, pour l'hormone de croissance, une "Big H G H" a été trouvée. La signification physiopathologique de ces différentes fractions n'est pas encore connue.

OBESITE ET INSULINE

DIFFICULTES DU PROBLEME

Cette difficulté tient essentiellement à la complexité des régulations glycémique et lipidique, et aux interrelations étroites entre ces deux métabolismes.

On sait que l'homéostasie assure un taux glycémique très stable. Or, demandes et apports se modifient à tout instant : glycogénogenèse, glycogénolyse, genèse lipidique à partir des trioses glucidiques, mise en réserve dans les cellules adipeuses, néoglucogenèse à partir des protides, conversions amine-glucidiques... (144). La régulation glycémique obéit à des commandes hormonales. Le maître-rôle est tenu par l'insuline hypoglycémiante.

Le système hyperglycémiant est constitué par un groupe d'hormones : axe A C T H - Cortisol, hormone de croissance (H G H) et accessoirement hormones thyroïdiennes et A D H pour la néoglucogenèse ; glucagon et adrénaline pour la glycogénolyse (61) (144)

Le système nerveux intervient par la région hypothalamique avec la sécrétion des releasing factors, C R F, G R F ; par le IIIème et le IVème ventricules dont la piqure de certaines zones déclenche une hyperglycémie.

Le système neurovégétatif, soit par action directe, soit par l'intermédiaire de ses effets sur les sécrétions hormonales, influe aussi sur la glycémie. Ainsi, l'excitation du sympathique est hyperglycémiante, celle du pneumogastrique déclenche une hypoglycémie. (61).

Le tissu adipeux voit ses activités spécifiques soumises à des systèmes de régulation identiques. Ainsi s'établit normalement un équilibre entre les apports et les synthèses d'une part, la fuite et les combustions d'autre part. L'insuline joue un rôle essentiel dans la liposynthèse d'origine glucidique. Elle bloque la libération des acides gras en favorisant l'utilisation du glucose. A un degré très faible il semble que l'ocytocine et la prolactine stimulent la consommation du glucose et la conversion en acides gras. Toutes les autres hormones intervenant dans le métabolisme des graisses le font en accélérant ou en favorisant la lipolyse. C'est le cas

du glucagon, des catecholamines, du cortisol, de l'A C T H (qui semble également agir directement sur le tissu adipeux), de l'hormone de croissance et des hormones thyroïdiennes (58) (63) (287).

Les liaisons entre les divers métabolismes sont étroites (144). Les sièges essentiels de ces interrelations sont le foie et le tissu adipeux. L'acétylcoenzyme A représente une plaque tournante importante à l'intérieur du métabolisme lipide-glucide. Nous étudierons plus particulièrement le rôle de l'insuline dans ces interrelations.

a) L'insuline favorise la production de glycogène, freine le débit sucré hépatique, et permet l'entrée cellulaire du glucose (147) (155). Elle intervient dans les premiers temps de la phosphorylation au niveau de l'hexokinase, elle favorise le déroulement de la déviation pentosique et aide à l'entrée de l'acétylcoenzyme A dans le cycle de Krebs (144).

b) Dans la lipogenèse elle favorise la pénétration du glucose dans les cellules, entraînant ainsi la chaîne des réactions dans la voie des synthèses. Quand elle fait défaut, non seulement les acides gras ne sont plus élaborés, mais la lipolyse s'accélère sous l'effet des hormones antagonistes (62) (96) (146). A la place du glucose, les acides gras à longue chaîne sont oxydés et donnent naissance à des corps cétoniques (62) (144). Il est probable que l'insuline agit également de façon directe en inhibant la mobilisation des acides gras, soit au niveau de la lipolyse (164), soit au niveau du transfert des acides gras au travers de la membrane cellulaire (225). La synthèse des acides gras à partir des radicaux acetate et pyruvate est possible en présence d'insuline et de glucose (312). Renold considère d'ailleurs que les lipodystrophies survenant au point d'injection de l'insuline représentent un véritable effet de celle-ci et non un artefact dû à une mauvaise technique d'injection ou à une contamination. (225).

c) L'insuline favorise la synthèse des protéines (144) (160). Ses effets interviennent indépendamment sur le transport des acides aminés et sur la stimulation de la formation des phosphates à liaisons riches en énergie. Cette dernière action se produit au niveau des microsomes (160).

.../...

En clinique, nous rappellerons les caractéristiques des hyperlipémies de type IV et V (106) (198) (278). Le type IV est une hypertriglycéridémie induite par les sucres et qui peut s'observer au cours du diabète insulino-dépendant non contrôlé. L'hyperlipémie de type V est une hyperglycéridémie et peut être consécutive à un diabète non contrôlé. L'insuline peut d'ailleurs entraîner une amélioration de ce type d'hyperlipémie.

STIMULI DE LA SECRETION D'INSULINE

L'hyperglycémie provoquée est certainement la méthode la plus largement employée, que le glucose soit apporté par voie orale ou intraveineuse. Les deux méthodes ont leurs avantages et inconvénients. La voie intraveineuse permet d'assurer un apport glucosé précis à vitesse connue dans le milieu extracellulaire. La voie orale est la reproduction d'un phénomène physiobiologique : elle fait entrer en jeu les facteurs digestifs de l'insulinosécrétion. L'hyperglycémie orale (110) (112) (153) (162) (235) n'est malheureusement pas standardisée : absorption de 100 grammes de glucose après un jeûne d'une nuit (14), absorption de 1 gramme de glucose par kilogramme de poids corporel (301), absorption de 50 grammes de glucose (120), administration de 45 grammes de glucose par mètre carré de surface corporelle (283), absorption de 200 grammes d'un breuvage aux hydrates de carbone synthétiques (224). L'utilité d'une diète hydrocarbonée avant un test de tolérance au glucose, particulièrement chez les sujets sans histoire de restrictions alimentaires, reste discutée (317). Outre les difficultés de comparaison des résultats qu'introduisent ces variations individuelles, d'autres critiques ont été faites à la méthode elle-même. On peut ainsi envisager qu'il est incorrect de comparer la réaction insulinique à des charges glucosées entraînant des glycémies variables d'un cas à l'autre. Par ailleurs, après ingestion orale de glucose, le stimulus de sécrétion n'est pas la seule hyperglycémie (171).

Outre le glucose par voie orale et intraveineuse (14) (24) (26) (57) (120) (126) (127) (128) (140) (209) (210) (224) (238) (275) (301) (283), il a été démontré que le tolbutamide (140) (209) (299) et le glucagon (25) (169) (184) (261) (262), pouvaient être utilisés lors des épreuves dynamiques de mesure d'insulinémie. On peut également utiliser des perfusions d'acides aminés et, en particulier, d'arginine (60) (71) (217) (233) (315). La triiodothyronine (158), le jeûne (120), l'exercice (248) peuvent servir de stimulus.

On sait par ailleurs que l'insuffisance rénale (104), l'acromégalie (55), les oestrogènes (266), l'administration de corticostéroïdes (208)

.../...

(257), l'épinéphrine (83) (215) provoquent aussi des changements dans la sécrétion insulinique. Pour Marks et Samols (171) les résultats les plus facilement interprétables pourraient être obtenus en comparant la réponse insulinique à l'injection intraveineuse de tolbutamide, glucagon ou arginine, les risques de variations sous l'effet de facteurs externes y étant moindres.

INSULINEMIE A JEUN CHEZ L'OBÈSE

Yalow et Berson (320) trouvent chez des sujets non diabétiques une valeur moyenne de 21 micro-unités/millilitre d'I R I (immunoreactive insulin), l'écart étant de 2 à 66 micro-unités/ml. Mais ces témoins avaient été sélectionnés sans tenir compte de leur poids, comme dans une autre étude qui rapporte des chiffres identiques (239).

Karam (125) (127) a montré que, chez dix sujets obèses non diabétiques, les taux plasmatiques d'I R I à jeûn étaient plus élevés que chez huit sujets témoins. Le résultat a été confirmé sur une série de quatre vingt dix sujets à tolérance normale au glucose (238). Ces résultats sont également confirmés par Bagdade et coll. (14) qui sur une série de trente sept sujets établissent, en outre, que les taux d'I R I à jeûn sont en rapport direct avec le pourcentage d'excès pondéral, et qu'il existe une corrélation inverse significative entre réponse insulinique à l'hyperglycémie orale et altération de la tolérance au glucose.

Ces résultats n'ont pas été retrouvés par tous les auteurs. Le large spectre des taux insuliniques à jeûn avait été signalé par les auteurs de la méthode (28) et rattaché aux variations biologiques plus qu'à l'imprécision de la mesure. De même, Sussman (275) conclut à une absence de différence significative de l'insulinémie plasmatique entre obèses et non obèses. Samols et Marks (240) ont étudié plusieurs centaines d'hommes et de femmes en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis, normaux, non diabétiques, non obèses, normo-glycémiques. La concentration des I R I plasmatiques trouvées le matin à jeûn est de 8 à 31 micro-unités/ml avec une moyenne de 18 micro-unités/ml ; chez 30 pour 100 des obèses en bonne santé par ailleurs, les taux plasmatiques d'I R I à jeûn trouvés par les mêmes auteurs sont supérieurs à 30 micro-unités/ml.

Une explication partielle des divergences de ces résultats est apportée par Vague et Jaquet (301). Ces auteurs signalent qu'il existe une corrélation entre le degré d'excès pondéral et l'hyperinsulinisme, mais que celle-ci est à la limite de la significativité. Nombre de gros obèses ont une insulinémie à peine supérieure à la normale (298). Par contre, l'hyperinsulinisme est fréquemment noté, d'une part chez les obèses de constitution androïde, d'autre part chez ceux qui présentent un hyperfonctionnement cortico-surrénal (293). Cet hyperfonctionnement est apprécié cliniquement et biologiquement (taux de production de cortisol, excrétion des 17 OH corticostéroïdes) (301).

L'INSULINEMIE APRES CHARGE GLUCOSEE

Karam et coll. (127) ont montré que chez dix sujets obèses non diabétiques, les taux plasmatiques d'I R I à jeûn s'élevaient davantage et plus longtemps après injection intraveineuse de glucose que chez huit sujets témoins de poids normal. Samols (238) a montré que l'élévation d'I R I après ingestion de glucose, était plus marquée mais non retardée chez les obèses. Son étude portait sur quatre vingt dix sujets à tolérance normale au glucose. Badgade et coll. (14) ont confirmé ces observations, établissant que les taux élevés d'I R I, aussi bien à jeûn qu'après charge glucosée, sont en rapport direct avec l'obésité. Ces auteurs établissent qu'il existe une corrélation inverse significative entre la réponse insulínique à l'hyperglycémie provoquée par voie orale et l'altération de la tolérance au glucose. Ces premières observations ont donné lieu à d'autres recherches qui fournissent des résultats semblables (24) (38) (57) (120) (126) (128) (140) (209) (210) (275) (297). Il est à noter que l'élévation excessive de l'I R I plasmatique après ingestion de glucose chez les obèses n'est pas un fait constant. Le pourcentage de réponse excessive varie selon les expérimentateurs. On a rapporté les chiffres de 35 pour 100 de réponses excessives chez des jeunes obèses et 40 pour 100 chez des obèses plus âgés à tolérance glucosée normale après ingestion de glucose (238). Après injection intraveineuse de glucose, un autre auteur (126) trouve des réponses excessives chez 75 pour 100 des sujets obèses non diabétiques. La série de sujets étudiés comportait vingt cinq obèses.

La charge glucosée, qu'elle soit orale ou intraveineuse, n'est pas le seul stimulus utilisé. Les résultats rapportés après utilisation de tolbutamide (140) (209) (299) et de glucagon (25) (169) (184) (262) sont comparables à ceux que l'on obtient après charge glucosée. On trouve de la même façon une élévation exagérée de l'insuline plasmatique chez les obèses (171).

Des résultats contradictoires ont été rapportés par certains auteurs. Le large spectre des réponses insulíniques individuelles avait été signalé par Yalow et Berson (28). Reaven et Miller (224), sur une série de 125

.../...

patients, concluant qu'on ne peut établir aucun effet statistiquement significatif de l'obésité sur l'amplitude de la réponse insulínique à une charge glucosée orale. Perley et Kipnis (209) montrent que des diabétiques non obèses peuvent avoir des réponses plus grandes que des sujets normo-glycémiques, mais trouvent également que les obèses ont des réponses insulíniques supérieures à celles des non obèses.

Ainsi, il semble généralement admis que la réponse des obèses à un stimulus de l'insuline est plus élevée que chez les sujets normaux. La réponse insulínique retardée n'est pas admise par tous. Ici encore, l'école marseillaise insiste sur l'importance de la distinction morphologique des obèses (297) (298) (301). Pour Vague et Jaquet, l'hyperinsulinisme est fréquent chez les obèses de constitution androïde et chez ceux qui présentent un hyperfonctionnement cortico-surrénal, qu'il soit clinique ou biologique.

EFFETS DU JEUNE ET DE L'AMAIGRISSEMENT

Il était intéressant de voir chez l'obèse si les épreuves perturbées d'insulinémie après charge glucosée étaient susceptibles de s'améliorer après une perte de poids, comme la tolérance glucosée peut le faire dans le diabète gras après amaigrissement. Plusieurs groupes de chercheurs (119) (120) (128) (237) (172) (264) (275) (321) ont rapporté des résultats, mais le nombre de cas étudiés reste encore peu élevé et les études systématiques rares (171). On obtient le plus souvent un abaissement de la réponse insulínique au glucose après perte de poids et ceci même en cas de persistance d'une forte obésité (171).

On ne peut donc exclure un effet dû à des différences de régime ou à d'autres facteurs incontrôlés. Il est à noter cependant que les résultats doivent être interprétés soigneusement. Ainsi Jackson et coll. (120) ont observé un cas de régression totale des troubles chez une jeune fille qui avait auparavant une tolérance glucosée altérée (128). Les surfaces des courbes glycémiques (49) et l'aire limitée par la courbe d'insulinémie (207) (270), que ces chercheurs utilisent, sont réduites après jeûne de façon significative chez treize obèses, plus spécialement durant la période 90 - 120 minutes, et il existe une relation significative entre le pourcentage de changement de "l'aire d'insulinémie" et la réduction pondérale après jeûne. Il n'y a pas de relation similaire entre le changement de poids et celui de la surface des courbes glycémiques (120). Dans cette expérience, les courbes prolongées d'insulinémie avant jeûne s'étaient normalisées après perte de poids. Ce qui suggère que le jeûne a permis au glucose d'être mieux absorbé par les muscles qui sont plus sensibles à l'insuline (52).

Une baisse du niveau basal de l'insuline après réduction pondérale a été signalée dans certains cas (264). Un autre auteur signale une diminution des concentrations d'insuline pendant le jeûne jusqu'à un plateau atteint dès le troisième jour (172).

Dans les cas de reprise pondérale après jeûne, l'amélioration à long terme du métabolisme hydrocarboné laisse penser que le jeûne peut avoir une importance thérapeutique dans l'obésité, sans rapport avec le changement de poids effectif (119) (120).

MODIFICATIONS DES EPREUVES DE CHARGE CLUCOSEE DANS L'OBESITE

RAPPORTS AVEC LE DIABETE

Il est très difficile de définir, comme nous l'avons signalé dès le début de ce travail, les limites existant dans certains cas entre obésité et diabète gras. L'obésité tient de loin la première place dans les facteurs de révélation du diabète (144) (42). De nombreux travaux insistent sur l'intérêt de la phase précédant l'éclosion du diabète (59) (64). J. Vague définit le type de l'obésité du diabétique : c'est la forme androïde (289). On admet généralement que les obèses ont une tolérance au glucose réduite (associée à des niveaux anormalement hauts d'insuline, que ce soit dans les conditions basales ou après stimulation pancréatique par le glucose ou le tolbutamide (73) (127) (166). Sur une série de douze patients, Sussman (275) rapporte que chez des patients obèses de moins de vingt ans il ne trouve pas de différence significative de l'hyperglycémie orale par rapport aux sujets normaux. Chez les sujets de plus de vingt ans, obèses, une altération de la tolérance glucosée, significative est relevée par cet auteur. Il s'agit, dans ce cas, de patients présentant une obésité exogène (275) (313). Il ne semble pas exister de corrélation significative entre l'obésité et l'hyperglycémie, relevées chez un même sujet (224).

Si la distinction entre un obèse présentant une altération de la tolérance glucosée et un sujet voué au diabète gras est souvent très complexe (92), l'étude de l'insulinémie à jeûn ou mieux, de la réponse insulinique à un stimulus, peut être intéressante. La plupart des chercheurs ont observé que l'hyperinsulinisme est lié à la présence d'une obésité plutôt qu'à celle d'un diabète (14) (81) (126) (184) (210) (238) (250) (297) (298) (301). Perley et Kipnis (210) constatent que "L'obésité, avec ou sans diabète associé, s'accompagne d'une réactivité hypersecrétoire réelle, alors que le diabète, avec ou sans obésité, se caractérise par une altération marquée de la sécrétion insulinique".

Pour Bagdade (14) la réponse diabétique, comme l'augmentation d'insuline, en pourcentage, présente deux caractères. Elle est réduite nettement pendant la première heure, et le taux maximum d'insuline, qui est encore subnormal, n'est atteint qu'à la deuxième heure. Cet auteur souligne que si les réponses insuliniques exagérées se voient chez les diabétiques et aussi les obèses (127) les observations de retour à la normale de la tolérance hydrocarbonée après réduction pondérale et de disparition de la

réponse insulínique excessive chez les sujets obèses et diabétiques, font penser que l'obésité peut contribuer à augmenter le taux d'insuline trouvé dans le diabète sucré (14).

Quant à l'affaiblissement précoce de la réponse insulínique au glucose dans le diabète, il est souligné par la corrélation inverse de l'aire de la courbe de glycémie et de la réponse insulínique intégrée en 60 minutes. La mesure des aires de courbe insulínique pratiquée par Reaven et Miller (224) donne des résultats intéressants, ces auteurs ayant réuni leurs sujets en plusieurs groupes selon leur degré d'obésité d'une part, et en quatre classes d'autre part : sujets normo-glycémiques, sujets à tolérance glucosée altérée, sujets à diabète discret, sujets à diabète sévère. Dans ces conditions, les patients ayant une tolérance altérée ont les plus grandes réponses insulíniques, les diabétiques discrets présentant une réponse statistiquement non différente des individus normaux, et les patients présentant un diabète sévère, une réponse insulínique diminuée (224). Il semble nécessaire de tenir compte dans ces différents résultats des taux insulíniques de base, si l'on considère qu'il y a une relation linéaire significative entre l'insulinémie à jeun et la réponse insulínique au glucose à la fois chez les sujets diabétiques et chez les sujets obèses (14). Ceci indique une tendance pour les sujets à plus haut taux insulínique de base à avoir une plus grande réponse insulínique au glucose (14).

Quant à la relation entre la glycémie et l'insulinémie plasmatiques à un moment donné une courbe de type pseudo-parabolique est obtenue par plusieurs auteurs (223) (224). En recherchant une autre façon de quantifier la réponse insulínique à la charge glucosée, on peut relier la concentration insulínique à tout instant à la concentration concomittante de glucose. Cette relation peut être appelée index "insulinogénique" et on l'utilise pour comparer les réponses insulíniques de sujets diabétiques et normaux (209) (250). On trouve ainsi que les patients diabétiques ont un index insulinogénique moyen plus bas que les non diabétiques.

Certaines différences observées par les divers groupes de chercheurs sont probablement dues aux critères adoptés pour la définition du diabète et de l'obésité. A quelques exceptions près, il semble que la réponse insulínique plasmatique rapide au même stimulus est moindre chez

.../...

les sujets dont la tolérance au glucose est altérée que chez les sujets à tolérance normale au glucose. Il paraît de plus en plus probable que la réponse insulinique à différents stimuli, dans le diabète, est qualitativement plutôt que quantitativement différente de la normale (171).

On peut actuellement envisager une synthèse provisoire de ces différents résultats en se basant sur les faits acquis. L'insulinémie à jeûn est augmentée chez certains obèses. De même, la réponse insulinique aux stimuli est différente chez l'obèse : pic d'hyperinsulinisme retardé pour certains auteurs. Dans le diabète gras, on note fréquemment des troubles du même ordre, mais les réponses sont très variables. L'insulinémie à jeûn ou après épreuve dynamique reste élevée dans les diabètes discrets alors qu'elle est basse dans les diabètes sévères. On peut ainsi concevoir différents stades dans l'installation d'un diabète en ce qui concerne la glycémie et l'insulinémie (296) (301). En premier lieu, l'insulinémie, tant à jeûn que réactionnelle aux épreuves de charge, suit une courbe parallèle à celle de poids. Elle s'élève ainsi, assurant une glycémie normale, jusqu'à ce que la glycémie à son tour soit perturbée. A ce stade correspondant à une obésité ou à un diabète chimique, les épreuves dynamiques d'abord normales, sont ensuite altérées. L'insulinémie redescend ensuite pour tomber au-dessous de la moyenne quand la maladie diabétique s'aggrave (37). J. Vague et coll. (296) admettent qu'au moment où la glycémie à jeûn atteint 1,20 g/l, le poids et l'insulinémie sont à leur maximum et baissent ensuite (296) (301).

Si l'on admet ce schéma évolutif, on conçoit l'intérêt des dosages d'insulinémie dans l'étude de ces états frontières entre obésité et diabète gras dont nous avons souligné la complexité.

OBESITE ET HORMONE DE CROISSANCE

R A P P E L

La clinique avait depuis longtemps indiqué la possibilité de diabète au cours du syndrome de Cushing, de la maladie de Basedow ou de l'acromégalie. Il s'agit dans tous ces cas d'un excès de sécrétion d'une hormone antagoniste de l'insuline et dans le cas de l'acromégalie c'est l'hormone de croissance (ou H G H) qui est en cause (6).

L'hormone de croissance humaine est chimiquement une chaîne polypeptidique unique composée de 188 acides aminés et de poids moléculaire 21 500 (62). Elle possède des actions métaboliques (qui conditionnent d'ailleurs son action sur la croissance osseuse) : stimulation de la synthèse protéique, inhibition du catabolisme protéique (62) (109) son lieu d'action étant le micrososome cellulaire (160). Son action glucostatique empêche à la fois la transformation du glucose en glycogène et sa combustion. Elle augmente le catabolisme lipidique par hydrolyse des triglycérides avec libération d'acides gras non estérifiés et de glycérol (62). L'homéostasie lipidique serait réglée par une constante modulation quotidienne insuline-hormone de croissance (145). Elle tend ainsi à diminuer les réserves graisseuses en bloquant la liposynthèse mais plus encore en accélérant la mobilisation des graisses (63).

STIMULI DE LA SECRETION D'HORMONE DE CROISSANCE

Les taux d'hormone de croissance dans le sang varient avec une grande rapidité et en réponse à de nombreux stimuli (24) (48) (62) (84) (113) (114) (115) (158) (171) (185) (231) (234) (243) (249) (283) (301).

Le stimulus le plus nettement défini est l'hypoglycémie. L'hypoglycémie aiguë déclenchée par l'insuline est particulièrement efficace, mais le jeûne, l'exercice, l'anxiété, l'inanition chronique, les agressions physiques et mentales sont également des stimuli, de même que bon nombre d'acides aminés, le plus fréquemment utilisé étant l'arginine.

L'épreuve de freinage a recours à l'ingestion de glucose (62). On notera ainsi que si l'hyperglycémie s'oppose à une augmentation de la sécrétion d'hormone de croissance pendant le jeûne ou l'exercice (113) (114), elle n'inhibe pas la stimulation de sécrétion d'H G H déclenchée par l'arginine ou par une agression. Le test à l'arginine fréquemment utilisé subit des variations de techniques individuelles selon les auteurs : perfusion de 30 grammes d'arginine (60), perfusion de 25 grammes de L arginine dans 400 ml de serum en 30 minutes (283), perfusion de 18 grammes d'arginine dans 300 cm³ de serum physiologique en 30 minutes (62), etc...

TAUX D'HORMONE DE CROISSANCE A JEUN

Les valeurs mesurées sont exprimées en nanogramme par millilitre (ng/ml). les résultats obtenus chez l'homme normal ne sont pas concordants. On a indiqué les valeurs basales chez l'homme normal de $4,7 \pm 1,4$ ng/ml (122) (301). Pour d'autres chercheurs le taux plasmatique d'H G H après une nuit de jeûne est presque invariablement indétectable si le sujet reste au lit (donc inférieur à 1 ng/ml) (113).

Il semble admis que chez le sujet obèse ces valeurs basales sont diminuées. Vague et Jaquet (301) indiquent après prise de poids des valeurs basales de $1,7 \pm 0,9$ ng/ml. Ils concluent que l'effet de freinage est d'autant plus important que la prise de poids est plus nette. La diminution des valeurs basales chez l'obèse est retrouvée par Hunter et coll. (113). Là encore, les résultats sont contradictoires (24) (84) (234) (249) (321), ce qui peut provenir d'erreurs de technique, effort musculaire ou émotion lors du prélèvement, un stress minime pouvant être suffisant pour augmenter le taux de H G H à jeûn (171).

Beck et coll. (24) trouvent des taux plasmatiques d'hormone de croissance inférieurs chez les sujets obèses après une nuit de jeûne. Ces résultats sont difficiles à évaluer car les valeurs de base d'hormone de croissance sont beaucoup plus élevées que celles de tous les autres auteurs.

Le jeûne prolongé diminue les taux de H G H chez le sujet normal et souvent de façon moins marquée chez les obèses (24) (148). Ce résultat est encore une fois discuté (113). Lawrence indique qu'après des jeûnes de six à sept jours, les taux plasmatiques d'hormone de croissance sont souvent trop bas pour pouvoir être mesurés chez des volontaires de poids normal en bonne santé (148).

L'HORMONE DE CROISSANCE AU COURS DES EPREUVES DYNAMIQUES

Nous avons évoqué précédemment les stimuli utilisés pour l'exploration dynamique de la sécrétion d'hormone de croissance. Rappelons les techniques utilisées dans les cas d'hypoglycémie insulinique ou par l'arginine. Dans l'hypoglycémie insulinique, on injecte par voie sous-cutanée, une dose d'insuline correspondant à 1/10 ou 1/20 d'unité par kilo de poids corporel. On dose simultanément dans le plasma la glycémie et l'hormone de croissance aux temps 0, 30, 60, 90, 120 et 180 minutes, le test n'étant valable que si la chute glycémique est d'au moins 50 pour 100 par rapport au chiffre de base (62). On doit tenir compte pour interpréter les résultats du sexe des sujets, les réponses d'H G H étant "facilitées" chez les femmes (74) (217) (248). Dans ces conditions, chez les sujets normaux, le taux de l'hormone de croissance s'élève de façon très significative (62). Dans le test à l'arginine dont nous avons indiqué précédemment les variations de techniques individuelles, on observe normalement une élévation du taux de H G H associée à une élévation de la glycémie (233). On effectue le test en une heure en faisant des dosages aux temps 0, 15, 30 et 60 minutes (62). Pour ce qui est de l'épreuve de freinage par ingestion de glucose, on procède à une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale comme pour l'exploration de la glycorégulation. Mais en même temps que la glycémie, on dose l'hormone de croissance dans le plasma aux temps 0, 30, 60, 120, 180 et 240 minutes. Dans ce cas, le taux d'H G H s'abaisse sous l'influence de l'hyperglycémie (62). Certains auteurs prolongent l'épreuve d'hyperglycémie orale pendant cinq heures (283). D'autres se contentent de trois heures (123). L'épreuve n'a guère d'application dans les cas d'acromégalie ou de gigantisme comportant un taux élevé d'hormone de croissance (96) (146). En cas de tumeur hypophysaire, le taux d'H G H ne diminue pas (62).

Les premières observations ont été faites par Yalow et coll.(321) qui notent chez dix neuf obèses soumis à un exercice physique ou à un jeûne prolongé, l'absence d'élévation des taux d'hormone de croissance que l'on observe habituellement chez les sujets de poids normal. Ce défaut n'est pas

.../...

absolu, puisqu'au cours de l'hypoglycémie insulinique, ainsi que pendant la phase tardive de l'épreuve de charge orale en glucose, il existe une élévation des valeurs de l'H G H. Mais cette élévation est moindre que chez le sujet normal (123).

Chez les sujets normaux, non obèses et non diabétiques, l'hormone de croissance s'élève en moyenne pendant la dernière partie de l'hyperglycémie orale de + 10,5 ng/ml. Ce résultat est rapporté par Tchobroutsky et coll. qui pratiquent des hyperglycémies provoquées par voie orale de cinq heures chez vingt huit sujets (282) (283).

Chez le sujet obèse mais non diabétique, l'augmentation secondaire du taux plasmatique d'hormone de croissance après hyperglycémie orale est très diminuée 5,4 ng/ml (série de trente trois sujets) (283). L'absence d'élévation d'H G H se retrouve au cours des épreuves de stimulation brève de type pharmacodynamique. Ainsi on relève peu de réactions après hypoglycémie insulinique et aussi après perfusion de 2 dexosy D glucose (315). Alors que la perfusion d'arginine peut déculper chez le sujet normal le taux d'H G H, on n'obtient pas de modification importante chez les obèses (série de dix sujets) (60). Des constatations identiques sont faites par d'autres auteurs (122) (123) (154) (217) (233) (47).

Tchobroutsky et coll. rapportent les résultats suivants après perfusion d'arginine chez vingt trois sujets non obèses, non diabétiques, augmentation de 17,2 ng/ml : chez seize obèses, non diabétiques, augmentation de 6,8 ng/ml. Ainsi, bien que les résultats soient contradictoires dans certains cas (24) (84) (321), l'ensemble des travaux indique chez les obèses, la valeur plasmatique de base d'H G H est basse, et que l'élévation de son taux au cours des différentes épreuves de stimulation est moindre (123).

Il a été noté d'autre part que le diethyl-stilbestrol augmente le taux basal d'H G H chez l'homme (74) et accentue l'augmentation d'H G H chez les hommes perfusés par l'arginine (186). Le triiodothyronine augmente la teneur hypophysaire en H G H des animaux hypothyroïdiens (156) et restaure la capacité de réponse des sujets hypothyroïdiens (44) (118). Ces résultats sont discutés (158).

Existe-t-il une corrélation entre l'obésité et la diminution de la réponse d'H G H au test dynamique ? Tchobroutsky et coll. (283) (282) qui font état d'une étude portant sur cent neuf obèses diabétiques et non diabétiques, rapportent les résultats suivants : l'augmentation tardive d'H G H durant l'épreuve d'hyperglycémie orale est plus basse chez les sujets très obèses que chez les sujets modérément obèses. Cette diminution a pourtant été observée chez quinze sujets présentant un faible excès pondéral (10 à 20

pour 100). De même, les sujets très obèses ont une sécrétion d'H G H plus faible pendant la perfusion d'arginine que les sujets modérément obèses. Mais aucune corrélation n'a été observée entre des données cliniques ou biologiques autres, et l'importance ou la faiblesse des réponses d'hormone de croissance. De plus, certains sujets peuvent répondre à un stimulus, non à l'autre. Enfin, des valeurs élevées à jeûn peuvent être observées même chez les obèses qui n'ont pas de réponse après perfusion d'arginine ou hyperglycémie orale (282) (283).

La réponse d'H G H après un exercice a été mesurée par Scharz et coll. (248). L'importance de la réponse est la même chez les obèses que chez les sujets normaux. Si ces résultats montrent que les obèses sont capables d'augmenter leur H G H plasmatique à des niveaux importants, on n'a pas pu conclure qu'ils pouvaient arriver au même taux que les sujets normaux. Ce résultat est contesté (148) (171).

Les études d'H G H chez les sujets obèses et diabétiques restent rares. Nous rapportons les résultats de Tchobroutsky, Rosselin et Derot (282) (283). Chez quarante six sujets obèses et diabétiques, ils notent une augmentation d'H G H après hyperglycémie orale de cinq heures de 3,8 ng/ml (sujets non diabétiques : 5,4 ng/ml. Sujets normaux : 10,5 ng/ml). Ainsi, le diabète en l'absence d'obésité ne diminue pas la réponse moyenne d'H G H même s'il y a une diminution de la tolérance glucosée (chez quarante deux patients diabétiques non insulino-dépendants, non obèses, l'augmentation moyenne est de 9,5 ng/ml). L'association diabète-obésité donne des élévations d'H G H plus faibles que la seule obésité (282) (283). Les résultats, après perfusion d'arginine, montrent que le pourcentage de sujets présentant une augmentation franche d'H G H plasmatique est plus faible chez les sujets diabétiques et encore plus faible chez les sujets obèses (282) (283).

EFFETS DU JEUNE ET DE LA REDUCTION PONDERALE

Yalow et coll. (321) ont rapporté les premiers l'absence d'élévation des taux de H G H sur une série d'obèses soumis à un exercice physique ou à un jeûne prolongé, alors que cette élévation s'observe habituellement chez les sujets de poids normal. Beck et coll., chez des sujets à obésité importante, ont mesuré les valeurs de H G H après des périodes de jeûne total de quatre à quatorze jours. L'H G H reste basse et l'effet de stimulation induit par l'hypoglycémie insulinique est beaucoup moins net que chez le sujet témoin, voire nul dans la moitié des cas (24). D'autres chercheurs (108) (303) ont tenté de réduire ces anomalies par un jeûne prolongé. Henneman (108) soumet quatre obèses à une restriction alimentaire de cent un à deux cent quarante et un jours sans qu'il apparaisse de modification de H G H. Vaque et Jaquet n'observent pas de modifications du test à l'arginine même après réduction de 20 pour 100 de l'excès pondéral dans une série de douze femmes (123). Tchobroutsky et coll. (283) pratiquent des épreuves de stimulation chez dix sept obèses après deux semaines de régime à 600 calories, puis encore deux semaines avec le même régime et l'administration de biguanides. Seulement trois fois sur vingt huit nouveaux tests réalisés chez treize sujets à réponse faible, une augmentation secondaire d'H G H a été notée (283).

Lawrence (148) a montré qu'après un jeûne de six à sept jours, les taux plasmatiques d'H G H étaient trop bas pour pouvoir être mesurés chez des sujets normaux. Ils n'augmentaient pas à l'occasion d'un exercice qui aurait donné une élévation rapide d'H G H dans des conditions alimentaires normales. Cette observation est cependant discutable (171). Les résultats que nous venons d'indiquer sont concordants, qu'il s'agisse de sujets obèses ou de sujets normaux (196). Ils sont cependant controversés.

.../...

Ainsi, une augmentation subnormale d'H G H plasmatique après exercice et jeûne prolongé est rapportée chez deux obèses (234). Londono et coll. (158) établissent une corrélation quantitative entre la perte de poids et l'augmentation d'H G H après stimulation par l'insuline. En considérant comme caractéristique de la réponse la différence entre le taux maximum d'H G H et le taux de base, ces chercheurs établissent qu'il y a une relation linéaire entre la perte de poids et cette caractéristique (étude portant sur six cas).

Au total, on le voit, la majorité des travaux indique le peu d'influence du jeûne ou de l'amaigrissement sur les épreuves dynamiques d'H G H, quel que soit le stimulus utilisé.

Il en ressort, encore une fois, que la valeur du jeûne en tant que mesure thérapeutique dans l'obésité, n'est pas claire. les expériences rapportées, concernant tant l'insuline que l'H G H font penser que le jeûne, à court terme, ne guérit pas les troubles sous-jacents de l'obésité. Cependant, les changements à long terme significatifs du métabolisme des hydrates de carbone suggèrent que la réduction de la surcharge adipeuse a une valeur thérapeutique réelle (120).

AUTRES PARAMETRES MODIFIES DANS L'OBESITE

LE CORTISOL

Nous avons déjà signalé que l'on avait relevé cliniquement l'existence de signes indiquant un excès de fonctionnement cortico-surrénal chez les obèses. L'école marseillaise insiste particulièrement sur la distinction, facile à établir cliniquement dans de nombreux cas, entre obésité de type gynoïde et de type androïde. C'est dans l'obésité androïde, où la silhouette est proche de celle de la maladie de Cushing, que l'on retrouve le plus fréquemment des signes de participation corticosurrénale. L'association fréquente au diabète et à l'hypertension artérielle confirme le bien-fondé du rapprochement (43) (80) (290) (288) (289) (254) (295) (300) (301). Les vergetures pourpres qui constituent probablement le signe le plus important (43) sont assez communes au cours des obésités. Leur apparition coïncide généralement avec des poussées d'engraissement, particulièrement au cours de l'adolescence et des grossesses. Elles peuvent apparaître en dehors de toute anomalie appréciable des éliminations stéroïdiques, notamment dans les obésités de l'adolescence (63).

De nombreux auteurs ont étudié l'élimination des dix sept hydroxy-corticostéroïdes au cours des obésités. Les déviations marquées sont rares (145) (255) . Environ 40 pour 100 des obèses adultes des deux sexes présentent un excès des dixsept hydroxy-corticostéroïdes dont le taux dépasse 10 mg/24 heures (63). En ce qui concerne les 17 cétostéroïdes dont l'origine chez la femme est entièrement surrénalienne, tandis que chez l'homme, ils sont pour un tiers d'origine testiculaire, les anomalies observées diffèrent dans les deux sexes (60 à 70 pour 100 de valeurs normales en moyenne (63). Si l'on se souvient que le cortisol est antagoniste de l'insuline, il y a une corrélation entre résistance à l'insuline, appréciée lors du test au tolbutamide, et l'excrétion des 17 hydroxy-corticostéroïdes. Si cette association paraît établie, une relation de cause à effet n'est pas prouvée (301). Au total, la plupart des observations concluent à l'augmentation de l'excrétion urinaire des 17 hydroxy-corticostéroïdes (43) (63) (145) (212) (256) (301). Dans certains cas, l'excrétion urinaire des 17 cétostéroïdes est également augmentée (63) (212) (256). La plus grande fréquence des augmentations d'excrétion dans l'obésité androïde a été confirmée à plusieurs reprises (43) (86) (141) (301).

Il est plus précis et plus intéressant de mesurer le taux de production de cortisol qui permet d'apprécier la vitesse de renouvellement du pool cortisolique. La méthode de dilution isotopique est la plus fréquemment utilisée. On injecte une dose traceuse de cortisol radioactif et on mesure les activités spécifiques des métabolites urinaires correspondants, étant acquis que le traceur injecté suit la voie métabolique de l'hormone endogène (43). Le sujet exploré doit être en "steady state" pendant la durée, de l'étude, comme dans le cas de l'H G H (243). Ainsi chez l'adulte normal, la cortico-surrénale sécrète environ 30 mg de cortisol par 24 heures selon J. Boyer (43), chiffre un peu supérieur à ceux rapportés par d'autres auteurs - 16 mg en moyenne - (136) (137).

Les résultats obtenus sont concordants pour indiquer une augmentation des valeurs du T P C (Taux de Production de Cortisol - C S R ou Cortisol Secretion Rate des anglo-saxons). (43) (70) (126) (188) (194).

L'augmentation du T P C serait plus fréquente dans l'obésité androïde selon certains (43), plus fréquente chez les obèses importants selon d'autres (194). Il y a peut-être relation entre l'excrétion ou la production de cortisol et le poids et la taille (40) (194) (253). Pour d'autres auteurs, cette relation doit être faite à la surface corporelle (212). Mais ces relations ne sont ni simples ni fidèles (95). D'autres études ont indiqué que le taux de disparition du cortisol apporté ou du cortisol radioactif injecté est rapide (70) (280).

En définitive, si l'hypercortisolisme mineur, fréquemment retrouvé, est net, il garde des caractères bien particuliers : il est discret (+ 15 à 25 pour 100 du T P C (43), freinable par la dexaméthasone, sujet à des poussées évolutives lors de grossesses, stress etc... Il est constitutionnel et héréditaire (43) (63). Il est possible qu'il soit d'autant plus marqué que les sujets sont plus jeunes (43). Il semble que cet hypercorticisme contribue largement à la survenue de complications cardiovasculaires et métaboliques redoutables (43).

Compte tenu des variations diurnes du cortisol (206) (228), plusieurs études ont montré que les taux plasmatiques de cortisol chez les obèses sont bas ou normaux (70) (95) (212) (280).

La stimulation par l'A C T H a été étudiée. On doit se rappeler que la sécrétion physiologique d'A C T H suit un cycle nycthéméral ; une activité de base de 24 heures et une phase ajoutée à la première, durant les premières heures du matin et due à un stimulus neurologique de courte durée, opérant pendant le sommeil (56). Lors de stimulation par l'A C T H, les obèses ont des réponses augmentées, aucun n'ayant une réponse entièrement normale, selon Dunkelman et coll (68).

L'effet du jeûne et de la perte de poids a aussi été étudiée dans le cas du cortisol. Bien que les corticoïdes plasmatiques ne soient pas altérés durant le jeûne chez les obèses adultes, il y a une diminution des 17 hydroxy-corticostéroïdes et des 17 céto-stéroïdes (68) (242) (247). La modification de la fonction adrénocorticale a été vérifiée par plusieurs auteurs, mais est discutée (24) (121) (145). On a rapporté des résultats identiques chez les adolescents (77). La réponse au test à la métopyrone n'est pas diminuée durant le jeûne selon Gares et coll (77). Dunkelman rapporte la disparition de l'hyperactivité à l'A C T H dans un cas après une perte de poids importante, hyperréactivité qui réapparut après reprise de poids (68). Landon et coll. indiquent que la détermination du cortisol plasmatique après injection d'insuline est intéressante pour détecter les patients ayant une fonction surrénalienne correcte, mais une réserve hypophysaire limitée (96) (146).

LE GLUCAGON

Découvert en 1923 par Kimball et Murlin, le glucagon a été obtenu à l'état cristallisé en 1953 par Staub. Il est produit par les cellules A des îlots de Langerhans. C'est un polypeptide constitué par une chaîne de vingt neuf acides aminés, comprenant une séquence de sept acides aminés que l'on retrouve dans la molécule d'A C T H et d'hormone de croissance (62). Il est possible que l'action du glucagon soit différente selon les espèces (170). En tout cas sa fonction biologique n'est pas encore entièrement comprise (152) (171).

Le glucagon provoque une augmentation rapide de la glycogénolyse, ce qui élève la glycémie. Cette action résulte d'une activation de la phosphorylase hépatique. Il stimule d'autre part la néoglycogénèse à partir des protides, et se comporte comme un stimulateur direct et puissant de la sécrétion d'insuline par les cellules B des îlots de Langerhans (62) (171). Dans certaines espèces, le glucagon joue probablement un rôle important dans le contrôle du métabolisme des lipides. Sa capacité d'augmenter la lipolyse (148) (150) n'est pas confirmée en ce qui concerne le tissu adipeux humain in vitro par certains auteurs (51) (193).

Mais d'autres travaux ne corroborent pas ces observations. Certains travaux indiquent que chez l'homme le glucagon abaisse le taux des acides gras non estérifiés. (Ceci même chez le sujet dépancréaté) (67). D'autres rapportent que le glucagon provoque une chute initiale du taux des acides gras non estérifiés, suivie d'une élévation importante de ce taux (151). Ceci appuierait d'ailleurs la conception du rôle important que jouerait le glucagon dans la répartition des substrats énergétiques majeurs : glucose et acides gras libres (151).

Hagen rapporte qu'à des concentrations aussi basses que 0,01 microgramme/millilitre, le glucagon augmente la libération des acides gras libres par le tissu adipeux in vitro ; et qu'il augmente également la consommation d'oxygène et de glucose par le tissu adipeux in vitro (98) (203), ce qui a été rapproché de l'action de stimulation respiratoire de l'adrénaline in vitro (99). Selon le même auteur le glucagon provoque la libération du glycérol par le tissu adipeux (98). Ce qui est confirmé par d'autres

travaux où l'on insiste sur la libération simultanée d'acides gras libres (100). En ce qui concerne la libération des acides gras libres du tissu adipeux in vitro (100) (304), il semble que le glucagon active la phosphorylation dans le tissu adipeux (304) (308), ce qui expliquerait son activité lipolytique (269) (308). Si l'effet du glucagon et de l'adrénaline sur l'activation de la phosphorylase est pratiquement identique, l'effet de l'adrénaline sur la libération des acides gras libres est sept fois plus grand que celui du glucagon (98).

On a encore signalé que le glucagon augmenterait la libération de glucose par le tissu adipeux (149) (304). La synthèse d'acides gras à partir d'acétate et de glucose est inhibée in vitro par le glucagon, et l'oxydation des acides gras augmentée (29). Il apparaît, après tous ces résultats encore très disparates, que le rôle du glucagon reste bien imparfaitement connu (62) et ses rapports avec la physiologie clinique encore obscurs (171).

On sait peu de choses sur la concentration plasmatique du glucagon et sur les facteurs de sa régulation (22) (233) (282), ce qui tient en partie à la difficulté des dosages et au problème d'interprétation des résultats (171). Il faut en effet se souvenir qu'intervient un glucagon d'origine intestinale (62) qui est peut-être le plus abondant (171).

En dépit de toutes ces difficultés, on a tenté de pratiquer des épreuves dynamiques pour étudier leur effet sur le glucagon. On a observé que l'administration de glucose par voie orale élève la concentration sanguine du glucagon. Il s'agirait là de glucagon d'origine intestinale (62). Selon d'autres travaux la perfusion d'acides aminés - mixture de dix acides aminés à la dose de 1 g/kg perfusés à seize chiens pendant 60 minutes - provoque une augmentation de la sécrétion pancréatique de glucagon (202), l'hyperglycémie empêchant l'hyperglucagonémie.

Reste à savoir si la perfusion d'acides aminés ne provoque effectivement qu'une réponse du glucagon pancréatique comme l'avancent les auteurs (202). Selon ces mêmes travaux, l'administration intraduodénale de 1 g/kg de mixture d'acides aminés est suivie par une hyperinsulinémie et une hyperglucagonémie importantes (202). Chez l'homme, Assan et coll. (10) rapportent, à propos de onze sujets, une augmentation apparente du glucagon plasmatique, induite par l'hyperaminoacidémie (perfusion d'arginine à la dose de 0,33 milli-microgramme/millilitre). On a rapporté aussi (282)

que les taux plasmatiques d'I R G (Immuno Reative Glucagon) étaient normaux chez les obèses non diabétiques à jeûn depuis la veille, et s'élevaient normalement à la suite d'une ingestion de glucose ou d'une perfusion intraveineuse d'arginine.

L'effet du jeûne sur le glucagon est encore mal connu. Chez cinq obèses Samols et Marks (241) ont constaté des taux plasmatiques d'I R G, après une nuit de jeûne, normaux, et ne variant pratiquement pas au cours d'un jeûne prolongé jusqu'à quinze jours. Marliss et coll. (172) étudient l'I R G plasmatique chez quinze obèses pendant des jeûnes de 6 semaines, et durant la perfusion de glucagon exogène, qui minimise l'immunoréactivité non pancréatique. Ils observent que la concentration de glucagon présente un pic - valeur double de la normale - le troisième jour du jeûne, et qu'elle diminue ensuite (172).

ACIDES GRAS PLASMATIQUES - GLYCEROL⁹ - TRIGLYCERIDES

Nous savons que les acides gras plasmatiques sont, avec le glucose, l'un des deux "fuels énergétiques" de l'organisme (53) (76) (89) (107) (142), et que leurs métabolismes sont liés. Dès 1956, Dole montrait clairement l'action hypolipacidémiante d'une charge glucosée (66).

A jeûn, il existe généralement chez les obèses une augmentation des acides gras libres, significative (88) (178) (275) (291). Pour Bagdade et coll. (15) les taux élevés d'acides gras libres et de glycérol ne sont constatés que chez les obèses diabétiques. Ni l'obésité simple, ni le diabète non cétosique du sujet de poids normal ne s'accompagnent d'une augmentation des taux d'acides gras libres et du glycérol, qui n'apparaît donc lié au poids que chez les diabétiques, à l'intolérance glucidique que chez les obèses (15). Il semble que les acides gras libres plasmatiques seraient augmentés nettement chez les obèses au régime hypocalorique (275).

Parmi les stimuli faisant varier la lipacidémie, deux sont particulièrement intéressants chez l'obèse : le jeûne (82) (147) et l'exercice (117). D'autres ont été étudiés : le stress (139), l'épinéphrine (174) (179) (226). Un certain nombre de résultats indiquent l'absence d'augmentation significative des acides gras libres plasmatiques durant le jeûne prolongé chez les patients obèses (90) (91) (93). Cependant dans la majorité des cas on observe une augmentation des acides gras libres plasmatiques après jeûne ou administration d'épinéphrine (87) (90) (94) (191) (199) (275). Selon Sussman l'accroissement des acides gras libres plasmatiques serait plus marqué chez les obèses au régime, et c'est dans ce cas que l'on trouverait les plus grandes augmentations des acides gras libres après jeûne (275). Il faut rapprocher de ces résultats ceux de Unger et coll. (286).

L'exercice semble provoquer une augmentation des acides gras libres, plus grande chez les sujets obèses que chez les sujets normaux, après une chute initiale. On ne retrouve pas dans ces conditions de relation des taux d'H G H et d'acides gras libres (105) (114) (248) (249).

On a également rapporté l'augmentation des taux d'acides gras libres après injection intramusculaire d'hormone de croissance (180), de façon comparable chez les sujets normaux et les sujets obèses. Le pré-traitement des obèses importants par l'H G H ne modifie pas la réponse subnormale des acides gras libres plasmatiques à la perfusion d'épinéphrine dans la même expérience (180).

On a enfin montré que le turn over des acides gras chez les obèses est plus grand que chez les sujets normaux, ce qui pourrait expliquer certaines discordances des résultats (30) (116).

La triglycérémie est fréquemment augmentée chez l'obèse. Elle peut d'ailleurs se modifier sous l'action du glucose (276) (279). Certains auteurs ont établi une relation directe entre le taux de triglycérides et le taux basal d'insuline (13) (17).

Sussman (275) note enfin une augmentation sanguine de l'acide pyruvique et de l'acide lactique (85) (245) après charge glucosée chez les patients obèses. Après un jeûne prolongé, ces deux paramètres étaient plus bas, mais les chiffres de l'abaissement n'étaient pas significatifs (275).

DEDUCTIONS ETIO-PATHOGENIQUES

Rien n'est simple
(Sempé)

Les résultats apportés par les dosages hormonaux, rapportés aux résultats d'autres dosages biologiques et aux données déjà acquises, ont permis d'élaborer des interprétations nouvelles tant en ce qui concerne l'obésité que le diabète. Nous entrons ainsi dans le domaine des hypothèses. C'est dire que ce ne sont que des vérités intermédiaires et temporaires, qui demandent souvent à être confirmées, et qui serviront de point de départ à des nouvelles recherches.

Nous ferons donc d'abord un rappel rapide des principales acquisitions, qui paraissent maintenant fermement établies. Nous parlerons ensuite des hypothèses relatives à l'obésité et à son interprétation physiopathologique, et des rapports de l'obésité avec le diabète et avec l'athérome, à la lumière des nouveaux résultats que nous venons de rapporter.

R A P P E L

Actuellement, il est admis qu'un certain nombre de facteurs jouent un rôle important dans la genèse des obésités. La suralimentation (2) (63) (145) intervient, qu'elle soit consciente ou non, l'hyperorexie elle-même s'expliquant fréquemment par des motifs psychologiques ou familiaux (2) (4).

Les obésités par lésion organique cérébrale (63) (145) sont assez rares. Elles peuvent être dues à des lésions hypothalamiques, ou à des lésions de parties plus élevées du cerveau. Elles sont à rapprocher des obésités expérimentales chez la souris (145) (166).

Le rôle des facteurs psychiques (4) (63) est également reconnu qu'il s'agisse d'émotion violente, de tension prolongée, ou d'états relevant encore plus nettement du psychiatre.

Le rôle de l'hérédité est manifeste dans certains cas comme celui du syndrome de Laurence - Moon - Bardet - Biedl. Mais la transmission génétique ne semble pas obéir à des lois simples. Et souvent on se contente de noter l'hérédité de prédisposition (63). Dans ce cas encore les travaux expérimentaux donnent des résultats très proches (145) (166).

Nous avons déjà signalé ce qu'il fallait penser des "étiologies endocriniennes" (161). J. Decourt indique combien il est tentant d'imputer au pancréas endocrine un rôle important dans la genèse des obésités (63). L'insuline favorise en effet l'assimilation des hydrates de carbone, leur mise en réserve sous forme de glycogène, leur transformation en graisse, et le dépôt de celles-ci dans le tissu adipeux. De plus, l'hypoglycémie, augmentant la sensation de faim, favorise la polyphagie (63). S'il est vrai que les cures de Sackel lors de traitement de schizophrénie donnent des engraissements, il faut aussi tenir compte de la surcharge en sucre et de l'immobilisation des patients (63). J. Decourt rappelle encore que "l'hyperinsulinisme spontané des adénomes Langerhansiens provoque rarement un engraissement très important", et il conclut : "il faut reconnaître que le rôle du pancréas dans les obésités communes reste des plus incertains" (63).

LIPIDES ET OBESITE

Les acides gras libres constituent avec le glucose les deux principaux "combustibles énergétiques" utilisés par l'organisme. Les variations du taux d'acides gras libres précédemment rapportées sont interprétées comme la traduction d'une altération du métabolisme des graisses chez les obèses (13) (15) (180) (248). Les conditions de nutrition semblent importantes ; et la possibilité d'utilisation préférentielle des acides gras libres expliquerait la chute du taux d'acides gras libres au début d'un exercice musculaire (248). L'altération de la mobilisation des graisses expliquerait les taux d'acides gras libres obtenus chez l'obèse durant le jeûne ou la stimulation par l'épinéphrine (180). Pour Bagdade (13) les effets antilipolytiques de taux d'insuline élevés pourraient expliquer l'observation de taux normaux d'acides gras libres et glycérol après une nuit de jeûne chez l'obèse non diabétique, bien qu'il existe des réserves augmentées de tissu adipeux (16).

De la même façon des taux de base d'insuline élevés pourraient aussi expliquer pourquoi les niveaux d'acides gras libres chez les obèses diabétiques augmentent moins que ceux des non obèses contrôlés pendant des périodes de 24 à 26 heures de jeûne (13). Dans une autre étude, Bagdade (15) ne trouve de taux basal élevé d'acides gras libres et de glycérol, que chez les diabétiques qui sont aussi obèses. Pour cet auteur, l'anomalie de régulation de la mobilisation des graisses ne semble ainsi survenir que chez le diabétique non cétosique lorsqu'il présente un excès pondéral. Or chez l'obèse existe une insulinémie élevée, chez le diabétique au contraire le taux basal d'insuline est apparemment normal mais la réponse insulinique diminuée. Il serait donc possible que l'association de ces deux anomalies soit nécessaire pour qu'apparaissent des troubles de la lipolyse (15). Et Issekutz et coll. (116), Birkenhäger et Tjabbes (30) ont montré que le turn-over des acides gras chez les obèses est plus grand que chez les sujets normaux. Pour ces chercheurs un défaut de mobilisation des graisses dans l'obésité est donc très improbable.

Nous avons dit que le taux de triglycérides avait été rapporté au taux basal d'insuline (17), avec lequel on a pu trouver une relation linéaire. L'hypertriglycérémie est un désordre qui paraît résulter d'une augmentation de la synthèse hépatique des lipoprotéines riches en triglycérides (223). La synthèse endogène de triglycérides est peut-être augmentée chez l'obèse à cause de l'exposition du foie à des taux élevés d'insuline circulante, et de façon persistante (13).

HORMONE DE CROISSANCE ET OBESITE

Il n'y a aucune raison de penser que les sujets obèses manquent d'H G H (171) (248), ou que l'altération de leur aptitude sécrétoire en réponse au jeûne ou à l'exercice nuise en aucune manière à la mobilisation des acides gras non estérifiés à partir du tissu adipeux. Il est possible que l'H G H n'ait pas chez l'homme un rôle aussi important qu'on l'a cru dans la mobilisation des graisses (53) (148). Cette possibilité est étayée par les études in vitro sur le tissu adipeux humain (50) (51) (233), où l'on constate une action bien plus constante que l'adrénaline ou de l'I R C I (fraction secondaire de l'hormone de stimulation thyroïdienne) (50).

Des études rapportent que la mobilisation des graisses dans le jeûne prolongé des obèses (249) ou lors d'un exercice (248) est indépendante de l'H G H plasmatique. Une explication possible est que l'abondance des acides gras disponibles chez l'obèse empêche le manque réel de métabolites énergétiques. La sécrétion d'H G H ne constituerait plus alors qu'un mécanisme d'urgence pour obtenir le surplus d'énergie nécessaire chez les sujets normaux et non chez les obèses (248). Ceci recoupe les observations de Hunter (114) et Hartog (105). Ces auteurs rapportent une augmentation d'H G H pendant l'exercice chez les sujets normaux, qui peut être empêchée par administration de glucose (114).

Les mécanismes par lesquels la décharge d'H G H est amoindrie dans l'obésité restent inconnus (123) (158). Il ne s'agit pas d'un simple phénomène réactionnel à une surcharge alimentaire. Si la régulation de cette sécrétion s'effectuait suivant un axe aussi court la simple épreuve de jeûne, en modifiant brutalement les conditions extérieures, suffirait à lever l'inhibition (123). Certaines expériences déjà rapportées (123) fournissent des arguments indirects qui laissent supposer que l'on a affaire à une perturbation de la régulation hypothalamo-hypophysaire (123) (158). Il en est de même des études de l'influence de l'hormone thyroïdienne sur l'H G H (44) (45) (48) (89) (118)(231).

.../...

Les études faites sur des volontaires humains soumis à un régime hypercalorique montrent la constitution progressive d'anomalies de sécrétion de l'H G H identiques à celles que l'on observe dans l'obésité (258) (260) et réversibles lors de la perte de poids (154). Ce sont sur ces résultats que se fonde la théorie actuelle de l'adaptation de la commande hypothalamo-hypophysaire face à l'état d'obésité (123) (158).

CORTISOL ET GLUCAGON

Cortisol

Les mécanismes d'adaptation homéostasiques au jeûne sont remarquables et mal connus. Le maintien d'une glycémie normale dépend durant le jeûne du catabolisme des protéines et graisses humaines. Si plusieurs hormones interviennent sur les tissus graisseux le rôle du cortisol est essentiel en ce qui concerne les protéines (77).

Nous avons déjà rappelé la différenciation morphologique proposée par les auteurs Marseillais entre obésité gynoïde et obésité androïde (288) (289) (290) (295), cette dernière comportant fréquemment des signes d'hypercorticisme vérifiés biologiquement.

Dunkelman et coll. (68) indiquent que les obèses se répartissent, lors de leurs expériences, en deux catégories sans rapport avec le poids : sujets à "pools cortisoliques" normaux et cortisolémies plasmatiques basses, et sujets à "pools cortisoliques" augmentés et cortisolémie élevée.

Pour Krotkiewski et coll. (141), l'observation suggère que l'obésité androïde peut rappeler le syndrome de Cushing au point qu'on se demande si elle n'est pas le prélude de la maladie. Peut-être les modifications des corticostéroïdes expliquent-elles partiellement la prédisposition plus grande au diabète et à l'athérosclérose dans l'obésité androïde, et indiquent-elles des mécanismes différents d'installation des différents types d'obésités (141) (292) (294).

Pour Vague et Jaquet il y a une corrélation entre la résistance à l'insuline appréciée lors du test au tolbutamide et l'excrétion des 17 hydroxy-corticostéroïdes (301). L'association hyperactivité cortico-surrénale-hyperinsulinisme paraît donc certaine mais une relation de cause à effet n'est pas prouvée (301). Ceresa et coll. (56) indiquent que les obèses présentant des signes d'hypercorticisme, ont une "activité d'A C T H de base" augmentée.

L'étiologie de l'augmentation du T P C généralement rapportée n'est pas précisée. On sait que le T P C augmente pendant la croissance en rapport avec la surface corporelle et qu'il décroît pendant la vieillesse comme la masse musculaire (136) (230). Certains auteurs (216) attribuent l'augmentation de la fonction surrénale dans l'obésité à l'augmentation de la masse maigre plus qu'à celle des graisses. Une autre possibilité est que l'augmentation du T P C représente la réponse à l'hyperinsulinisme de l'obésité.

L'effet du jeûne, qui réduit le T P C, a donné lieu à plusieurs théories. La diète provoquant un manque de protéines, celui-ci est associé à une diminution du taux de filtration glomérulaire, ce qui élèverait en retour le niveau des métabolites réduits et conjugués du cortisol dans le plasma. L'augmentation de cortisol sérique diminuant la sécrétion en retour d'A C T H un nouvel état d'équilibre s'établirait avec un T P C réduit (246). A l'appui de cette thèse citons le fait que le T P C est réduit chez les enfants souffrant de malnutritions protéïques (6). Une autre possibilité est que l'hyperinsulinisme de l'obésité soit compensé partiellement par l'augmentation du T P C. Après réduction pondérale, l'hyperinsulinisme décroîtrait et le T P C diminuerait (77). On peut en effet supposer que pendant le jeûne la néoglycogénèse est activée, et que l'usage des acides gras libres et corps cétoniques comme source d'énergie augmente. Il est possible alors que le système nerveux central s'adapte à l'utilisation des corps cétoniques comme substitut du glucose (274). L'absence d'augmentation du T P C lors du jeûne total suggère cependant que d'autres facteurs, tel le glucagon, sont peut-être plus importants que le cortisol vis-à-vis de la néoglycogénèse.

Glucagon

Nous avons signalé combien le glucagon reste mal connu et combien il est incertain de pratiquer des dosages d'hormone circulante qui sont probablement un mauvais reflet de son activité (171). On admet généralement qu'il pourrait avoir une action de synergie avec l'insuline, contrôlant le le taux d'extraction du substrat hépatique utilisé lors de la néoglycogénèse (172) (202).

INSULINE ET OBESITE

Hyperinsulinémie

Salans et coll. (237) ont montré que les adipocytes sont augmentés à la fois en nombre et en taille dans les obésités humaines durables, et que leur nombre reste inchangé après réduction pondérale. Simms et coll. (259) ont trouvé que quand des adultes maigres deviennent obèses, le nombre des adipocytes ne change pas. Ainsi des adipocytes augmentés de volume caractérisent à la fois l'obésité humaine qui dure toute la vie et celle qui est acquise (13). Ces considérations pourraient justifier les interventions chirurgicales d'ablation des masses graisseuses (309). Les adipocytes des obèses sont relativement insensibles aux actions métaboliques de l'insuline mesurées par prélèvement du tissu et étude du métabolisme du glucose marqué (237). Certains chercheurs (52) ont même montré qu'il y avait un blocage à l'utilisation périphérique du glucose.

Lors de la réduction pondérale et de la diminution de taille des cellules, la sensibilité à l'insuline du tissu adipeux redevient normale (13). Ces découvertes suggèrent que la taille cellulaire influence profondément la sensibilité du tissu adipeux à l'insuline, la non-sensibilité des adipocytes augmentés de volume représentant une forme de l'antagonisme périphérique à l'insuline dans l'obésité (218). On conçoit du reste assez bien cette relation. Si on considère que l'insuline est avant tout une hormone de passage membranaire, que son site périphérique est la surface cellulaire des adipocytes, on comprend que, chaque fois que cette surface augmente, le tapissage de la surface devient incomplet si le débit insulinaire n'est pas augmenté.

A partir du moment où l'obésité semble associée à une "résistance" à l'insuline, une augmentation compensatrice des niveaux d'insuline paraît logique (13) et la relation entre niveau d'insuline à jeûn et obésité rapportée par Bagdade (14), de même que la réduction du niveau d'insuline à jeûn après amaigrissement (264), sont parfaitement compatibles avec ce concept.

On a suggéré que l'obésité était en rapport avec une action de l'insuline diminuée sur le muscle mais persistante sur le tissu adipeux. Ceci semblerait confirmé par les expériences sur les souris génétiquement obèses de Stauffacher et Renold (268).

L'inefficacité insulinique sur le tissu musculaire est encore mal expliquée. L'insuline exogène étant peu efficace, on peut mettre hors de cause la molécule d'insuline de l'obèse (301). La liaison de l'insuline à une substance l'inactivant n'est plus admise actuellement.

La résistance tissulaire accrue associée à une augmentation de taille des adipocytes dans l'obésité semble léser les cellules B pancréatiques en exigeant une élévation de l'insulinémie de base et des réponses insulini-ques. L'observation d'Ogilvie d'îlots de Langerhans hypertrophiés dans le pancréas de sujets obèses pourrait refléter cette situation (201). Des résultats identiques ont été rapportés chez l'animal (135).

La capacité du pancréas à compenser la résistance à l'insuline de l'obésité détermine la tolérance au glucose. L'obésité elle-même constitue en effet un test de tolérance au glucose continu, tendant à démasquer les diabètes latents (13). On peut imaginer qu'un obèse de façon massive puisse manifester une intolérance au glucose à cause d'une réserve pancréatique en insuline inadéquate pour compenser pleinement la résistance à l'insuline (13). Ce mécanisme pourrait expliquer la grande fréquence de l'intolérance au glucose chez les obèses (13).

Réponses à l'insuline exogène et au tolbutamide

Les obèses à insulinémie élevée ne sont pas hypoglycémiques. La chute de glycémie est généralement moindre chez l'obèse pour une même dose d'insuline injectée mais le dosage indique que la sécrétion pancréatique est exactement adaptée à la résistance à l'insuline, et assure une régulation correcte de la glycémie (301). L'injection intraveineuse d'un gramme de tolbutamide provoque chez l'obèse non diabétique une hypoglycémie identique à celle du sujet normal, mais avec une décharge d'insuline plus importante pour l'obèse.

Cétogénèse

Les sujets gras résistent au développement de la cétose et on a suggéré que la cétogénèse pouvait être diminuée chez les obèses (133). Le rôle de l'insuline dans le métabolisme des acides gras libres ainsi que les niveaux d'insuline peuvent influencer la formation des corps cétoniques directement. (13). Des taux persistants d'insuline de base élevée chez les obèses jeûnant pourraient retarder le développement de la cétose, à la fois en diminuant la lipolyse et en dirigeant les acides gras libres libérés hors de la voie de production cétonique et vers les voies de la synthèse (72).

Ainsi l'hyperinsulinisme de l'obésité expliquerait la vitesse d'augmentation plus basse des corps cétoniques sanguins chez les sujets obèses en diète cétogène (36) (134).

Adaptation au jeûne

Après une diète de trois jours, l'administration d'alcool provoque une hypoglycémie chez les sujets maigres ; la résistance observée chez les sujets obèses à la chute de la glycémie induite par l'alcool (9) a été attribuée à une adaptation anormale à l'état de jeûne mais les niveaux élevés d'insuline chez les obèses pourraient aussi influencer leur réponse à l'alcool. Durant les phases initiales du jeûne, l'obèse pourrait ne pas dépendre de la voie $NAD / NADH_2$ pour la néoglucogénèse comme source de glucose au même degré que les non-obèses (13). Il est également possible que des processus autres que la néoglucogénèse NAD dépendante chez l'obèse, pourvoient en glucose durant le jeûne, par insuline interposée (187). Selon Butterfield et Wichelow (52), le jeûne permet au glucose d'être mieux absorbé par les muscles qui deviennent plus sensibles à l'insuline. Le jeûne semble ainsi provoquer chez les obèses une amélioration considérable de la tolérance hydrocarbonée sans rapport avec la perte de poids (120). La raison pour laquelle le métabolisme du glucose et de l'insuline est affecté par une précédente période de jeûne n'est pas claire. Il est possible qu'il active des mécanismes augmentant la rétention azotée (221). Ces mécanismes pourraient être hormonaux puisqu'on a découvert des modifications de l' HGH et de la fonction adrénocorticale pendant le jeûne (24) (121), qu'il y a une corrélation entre résistance à l'insuline et excrétion des 17 hydroxy-corticostéroïdes lors du test au tolbutamide (301), et qu'enfin cortisol et insuline sont antagonistes.

Acides gras libres

Randle et coll. (101) (220) ont proposé l'hypothèse suivante pour expliquer la relation entre métabolisme lipidique et glucose : les acides gras libres plasmatiques inhiberaient le métabolisme glucosé du muscle. La séquence de changement métabolique suivante peut être proposée : augmentation des acides gras libres, inhibition du prélèvement glucosé par le muscle, élévation de la glycémie, augmentation de la sécrétion d'insuline, effets sur le tissu adipeux de l'hyperinsulinémie (augmentation du prélèvement glucosé et des acides gras libres, inhibition de la lipolyse (101) (220).

Des schémas métaboliques proches ont été rapportés par d'autres auteurs (87) (90). L'utilisation du lévarterenol pour augmenter les acides gras libres montre que la tolérance hydrocarbonée est altérée lorsque les acides gras libres sont très élevés (195). Pour Ph. Vague une concentration élevée d'acides gras libres n'influe pas sur la concentration plasmatique d'insuline (299).

Pluralité des obésités sur le plan de l'hyperinsulinisme

S'il existe une corrélation entre le degré d'excès pondéral et l'hyperinsulinémie, celle-ci est souvent à la limite de la signification statistique selon certains auteurs (301). Nombre de gros obèses ont ainsi une insulinémie à peine supérieure à la normale (297) (298).

Pour l'école Marseillaise, l'hyperinsulinisme est plus fréquent dans les obésités androïdes et dans celles s'accompagnant de signes d'hyperfonctionnement cortico-surrénal (301). La distinction entre obésité avec et sans hyperinsulinisme est doublement intéressante selon ces chercheurs.

Sur le plan théorique, il est possible que l'obésité sans hyperinsulinisme s'accompagne de troubles métaboliques moindres, qu'elle soit principalement une maladie de l'appétit. Le traitement en serait donc facilité (301). A l'appui de cette thèse, citons l'absence de résistance à l'insuline et d'hyperinsulinisme dans les obésités expérimentales par hyperphagie après destruction des centres nerveux de la satiété. Les obésités d'origine génétique présentent à l'inverse des troubles métaboliques importants (267) (268). Sur le plan pratique, l'hyperinsulinisme et l'hyperfonctionnement du pancréas sont à long terme redoutables. La conséquence la plus certaine paraît être l'augmentation du risque de diabète (301).

DIABETE - ATHEROME - INFARCTUS

Une des conséquences de l'hyperinsulinisme paraît certaine : l'augmentation du risque de diabète. La fréquence d'apparition du diabète chez les adultes obèses ou antérieurement obèses, est reconnue (301). Vague et coll. insistent sur la fréquence de l'hyperinsulinisme et donc du risque de diabète dans l'obésité androïde (141) (292) (294) (296) (301).

Nous avons déjà signalé les réelles difficultés que peut procurer la distinction entre perturbation simple de la tolérance glucosée chez un obèse (susceptible de régresser après amaigrissement) et passage à un état précédant l'installation d'un diabète vrai, zone limite floue que Conn et Fajans avaient appelée état prédiabétique (59).

L'expérimentation montre une faillite pancréatique après une période initiale d'augmentation d'activité des îlots de Langerhans chez les souris héréditairement diabétiques (19) (165) (167).

Pour Sussman (275) la difficulté est de savoir si les patients obèses étudiés n'avaient pas un diabète latent.

Pour Marks et Samols (171) les rapports obésité - diabète - insulinisme, se résument ainsi :

- une première catégorie de sujets est prédisposée génétiquement : La suralimentation entraîne chez eux une obésité, d'où résistance à l'insuline, d'où sécrétion accrue et retardée d'insuline, d'où inaptitude à sécréter suffisamment d'insuline, entraînant finalement une intolérance au glucose et un diabète gras.

- une seconde catégorie de sujets est génétiquement normale : La suralimentation entraîne une obésité, d'où résistance à l'insuline, d'où sécrétion accrue et rapide d'insuline suffisante pour vaincre la résistance à l'insuline entraînant finalement une obésité "hyperinsulinique" avec "tolérance glucosée normale".

Quant à l'H G H, son rôle dans la pathogénie du diabète est discuté (37).

On sait que l'athérosclérose est fréquente chez les diabétiques et que les athéroscléreux ont souvent une tolérance glucidique perturbée (5) (69) (131) (138) (204) (222) (265) (310) (311). On sait, de même, que l'obésité se complique fréquemment de manifestations d'athérome (20), que l'école Marseillaise rattache au morphotype androïde (141) (292) (294).

On a découvert récemment que les athéroscléreux présentaient souvent une insulínémie élevée (124) (197) (211) (263) (272) (285) (316). Le type de leur réponse insulínique serait très semblable à celui trouvé dans le diabète de la maturité (250).

L'ensemble des résultats appuie la thèse de Stout et Vallance Owen, qui estiment que l'hyperinsulinisme favorise l'apparition de l'athérosclérose (272), position partagée par d'autres chercheurs qui suggèrent le rôle important que l'insuline pourrait jouer dans l'athérogenèse (143) (273). Des expériences ont d'ailleurs montré que l'insuline pouvait augmenter les dépôts lipidiques sur la paroi artérielle (271).

L'effet de l'insuline n'apparaît pas sur le tissu aortique in vitro si l'adventice a été soigneusement dissequée, mais un effet significatif peut être démontré sur l'adventice seule (272).

On a aussi émis l'hypothèse que l'insuline qui augmente la consommation d'oxygène des cellules peut provoquer une hypoxie de l'intima avec augmentation ultérieure de l'accumulation lipidique (227).

L'athérogenèse peut aussi être stimulée grâce à la relation hyperglycémie - hyperinsulinémie - hypertriglycéridémie (1). L'influence des corps cétoniques et des acides gras libres est également discutée (124).

- Une étude sur neuf patients ayant présenté un infarctus du myocarde montre une augmentation de l'insulínémie maximale pendant la première semaine, persistant ensuite (65).

Dans cette même étude, la cortisolémie moyenne est un peu plus haute que chez les témoins mais la différence n'est pas significative. La flèche hyperinsulinémique peut s'expliquer cependant dans ce cas, comme dans tout stress important, par le relais: adrénalino-sécrétion augmentée --- flèche glycémique --- flèche insulínémique. On sait du reste que les sujets porteurs méconnus de la tare diabétique (diabètes potentiels) peuvent à cette occasion révéler un véritable diabète transitoire. Le mécanisme déclenchant l'hyperinsulinémie reste hypothétique. Il est possible qu'une sécrétion anormale d'A C T H puisse induire l'hypoglycémie - rapportée dans quelques cas (65) - de la même façon que cela se produit chez l'animal (162). La relation possible glucose-insuline-potassium dans l'infarctus myocardique aigu est en cours d'étude (189).

- Sharma et coll. (252) ont étudié sur huit patients la sécrétion d'insuline après défaillance cardiaque (deux ischémies) et obtiennent un résultat différent. Ils notent une glycémie normale et une insulïnémie plasmatique significativement basse par rapport à douze sujets témoins. Dans trois cas, après une bonne amélioration clinique, l'insulïnémie revient à la normale (252).

D'autres chercheurs confirment la défaillance de la sécrétion insulïnique après infarctus du myocarde (7) (281), et la rapprochent de celle que provoque le choc opératoire (7) (232). On peut expliquer ces phénomènes par la diminution de débit cardiaque, entraînant une diminution de l'irrigation pancréatique (252) et une augmentation des catécholamines circulantes (18) (79) (157) (252) (302). Les catécholamines sont aussi un supprimeur potentiel de la réponse insulïnique normale (128) (214) et on a montré que l'adrénaline endommage sélectivement les cellules B pancréatiques (159).

RAPPORTS OBESITE - HYPERINSULINISME - H G H

On n'a pas pu dire encore jusqu'à quel point les anomalies endocriniennes et métaboliques des sujets gras constituent une cause de l'obésité et dans quelles mesures elles en sont la conséquence (171). La nature des rapports entre l'anomalie de la sécrétion insulínique et l'obésité est encore compliquée par la présence du diabète (24) (41) (81) (126) (140) (210) (238) (299) (321).

On peut envisager trois possibilités :

- hyperinsulinisme secondaire à l'obésité.
- obésité conséquence d'un "hyperinsulinisme primitif".
- l'hyperinsulinisme et l'obésité peuvent enfin être dus tous deux à un "trouble génétique" c'est-à-dire au diabète.

Conception de l'hyperinsulinisme secondaire à l'obésité

La résistance à l'insuline et l'hyperinsulinisme semblent secondaires à l'obésité (301). Cette résistance à l'insuline se retrouve cependant dans l'acromégalie, le syndrome de Cushing, les troubles hépatiques chroniques, le syndrome de Werner et la dystrophie lipoatrophique (24) (126) (127) (183) (208) (238). Les signes communs de ces maladies sont peu nombreux à l'exception d'une tendance à "l'hyperinsulinisme", tant à jeûn qu'après stimulation, et d'une fréquence élevée de diabète clinique. Dans les cas d'excès pondéral, la perte de poids s'accompagne d'ailleurs d'une diminution de l'hyperinsulinisme. L'obtention d'obésité expérimentale, chez des hommes volontaires, par suralimentation a montré à Simms que la prise de poids s'accompagnait d'une élévation de l'insulinémie (258) (260).

.../...

Conception de l'obésité conséquence d'un "hyperinsulinisme primitif"

Les arguments en faveur de cette conception restent encore très contradictoires. Un trouble primitif des cellules B, avec surproduction d'insuline endogène, pourrait aboutir à un gain de poids excessif et à l'obésité (41). Nous avons déjà cité J. Decourt (63) qui rapporte que dans le cas le plus démonstratif, celui de l'adénome Langerhansien, il n'y a pas de prise de poids importante.

La confirmation de cette conception ne pourrait venir que d'une étude prospective à long terme, qui n'a pas encore été faite à notre connaissance. Ainsi, Samols (238) a observé chez 20 pour 100 de jeunes sujets de poids normal et en bonne santé des sécrétions excessives d'insuline après administration orale ou intraveineuse de glucose. On ne saurait exclure que ces sujets soient ceux qui deviendront obèses.

Rôle de l'H G H

On peut se demander de la même façon si l'altération de sécrétion d'H G H, fréquemment rapportée à une perturbation de régulation hypothalamo-hypophysaire (123)(158), est primitive ou secondaire à la situation métabolique d'obésité.

Les recherches de Simms et coll. sur des volontaires humains répondent partiellement à la question. Au cours du régime hypercalorique, ces auteurs rapportent que la quantité de H G H sécrétés pendant la phase tardive de l'hyperglycémie orale, diminue au fur et à mesure de la prise de poids (258) (260). De plus, après un jeûne de 72 heures, l'élévation d'H G H plasmatique est moindre que celle observée chez le sujet normal. Ces anomalies sont semblables à celles observées dans l'obésité spontanée (258) (260). Elles se corrigent lorsque le poids retourne à la normale (154). On ne peut donc dire actuellement si la sécrétion altérée d'H G H dans l'obésité joue un rôle quelconque dans sa constitution. Si le trouble de sécrétion d'H G H est secondaire à l'obésité, son explication demeure très hypothétique (283).

ETUDE CLINIQUE

MATERIEL ET METHODE

Notre étude clinique a porté sur 53 patients de 15 à 76 ans (moyenne d'âge : 40 ans), présentant des excès pondéraux de 15 à 135 pour 100 par rapport au poids idéal indiqué par les tables de la compagnie d'assurances "Metropolitan Life". Cette série comporte 40 femmes et 13 hommes et inclut des sujets diabétiques, non insulino-dépendants.

Une hyperglycémie par voie orale a été pratiquée chez ces 53 sujets. L'insuline a été dosée dans les 53 cas. L'H G H a été dosée chez 8 sujets, soit 3 obèses non diabétiques (3 femmes, cas n° 6, 7, 8), 2 obèses diabétiques (1 homme et 1 femme, cas n° 34 et 35), et 3 sujets obèses diabétiques latents (2 hommes et 1 femme, cas n° 47, 48, 53).

Nous avons rapporté les valeurs de la triglycéridémie lorsque celle-ci avait été mesurée, soit dans 19 cas (n° 1, 5, 6, 7, 10, 12, 16, 18, 20, 31, 32, 34, 35, 37, 40, 43, 44, 47, 53).

Quatorze sujets, enfin, se classaient de façon manifeste dans les morphotypes androïde ou gynoïde. Nous avons relevé 7 cas d'obésité gynoïde (7 femmes, cas n° 18, 19, 25, 31, 33, 50, 53), et 7 cas d'obésité androïde (5 femmes et 2 hommes, cas n° 5, 7, 11, 30, 35, 46, 51).

Les sujets témoins ont été sélectionnés en exigeant un certain nombre de critères : poids actuel égal au poids idéal $\pm 15\%$, absence d'excès pondéral antérieur, absence d'affection endocrinienne. Chez les femmes, furent étudiés le poids de naissance des enfants, le nombre d'avortements spontanés, l'existence d'une glycosurie transitoire de grossesse qui auraient pu indiquer un diabète potentiel ; ont été également éliminés les sujets présentant des antécédents d'interventions sur le tube digestif, d'ulcères gastro-duodénaux ou de lésions hépatiques ou pancréatiques. Ces sujets témoins avaient une température normale, une V.S. et une urée normales et n'étaient pas alités de façon prolongée. On a également éliminés les sujets recevant des corticoïdes et autres anti-inflammatoires, des stéroïdes hormonaux, des diurétiques thiazidiques, des betabloquants, ou les sujets ayant reçu une perfusion glucosée dans les 5 jours précédents.

Les hyperglycémies provoquées ont été pratiquées après une charge initiale de 50 grammes de glucose per os. Outre le taux de base, un prélèvement a été effectué toutes les 30 minutes pendant 3 heures.

La glycémie a été dosée à l'auto-analyseur Technicon (méthode d'Hoffman).

L'insuline plasmatique a été dosée selon la technique de Yalow et Berson (320). La séparation des fractions libres et liées a été réalisée selon la technique de G. Rosselin (adsorption de la fraction libre sur terre de Fuller). Le standard utilisé est un standard généreusement fourni par la M R C (Mill. Hill, Londres). Le sélecteur est un anticorps de cobaye anti-insuline de porc du commerce (Actrapid Novo). Le traceur est un traceur insuline humaine marqué à l'iode 131 et a une activité spécifique d'environ 300 microcurie/microgramme (fourni par le C N T S. J. Drouet). L'H G H a été dosée selon le même principe.

Nous avons séparé ces patients en 4 groupes selon les résultats de l'hyperglycémie provoquée par voie orale. La sélection est simple :

- pour les sujets franchement diabétiques, soit parce qu'il existe une glycosurie, soit parce que les courbes glycémiques montent à plus de 3 déviations standard de la normale ;

- pour les sujets normaux, où les glycémies sont comprises entre la moyenne et la première déviation standard.

Dans les cas intermédiaires (glycémie entre + 1 et + 3 déviations standard) nous nous trouvons en présence de diabètes infracliniques, ou latents, auxquels nous nous sommes particulièrement intéressés ici. Ceux-ci se répartissent en 2 sous-groupes, selon l'allure des courbes d'hyperglycémie provoquée, courbes que nous qualifierons d'intermédiaire et de lentement ascendante.

Nous avons, en effet, trouvé 4 types de courbes de glycémie :

- 1) Celles des obèses non diabétiques (Groupe I)
- 2) Celles des obèses diabétiques (Groupe II)
- 3) Celles des obèses diabétiques latents, qui sont inhomogènes et se décomposent nettement en deux sous-groupes :

.../...

- un groupe où la glycémie est déjà élevée au départ et où, très vite, l'épreuve amène le dépassement de plus 1 déviation standard par rapport à la courbe normale (Groupe III).

- un groupe où la glycémie est normale ou subnormale au départ, mais s'élève lentement et dépasse 1 déviation standard (Groupe IV).

Au total, nos groupes se répartissent donc ainsi :

- Groupe I : 17 obèses non diabétiques (13 hommes et 4 femmes)
cf. tableau 1.
- Groupe II : 23 obèses diabétiques (17 femmes et 6 hommes)
cf. tableau 2.
- Groupe III : 8 obèses diabétiques latents présentant une courbe de type intermédiaire (5 femmes et 3 hommes)
cf. tableau 3.
- Groupe IV : 5 obèses diabétiques latents présentant une courbe de type lentement ascendant (5 femmes)
cf. tableau 4.

Le calcul des écarts types et des écarts standard à la moyenne n'a pas été effectué pour l'H G H dans nos 4 groupes de sujets puisque nous ne disposons pas d'un nombre suffisant de valeurs. Nous l'avons fait pour l'ensemble des valeurs d'H G H des 4 groupes (cf. tableau 9).

Les valeurs d'insuline (immunoréactive insulín - I R I) sont exprimées en micro U./ml. Les valeurs d'hormone de croissance sont exprimées en ng/ml. Les glycémies sont exprimées en mg/100 ml.

RESULTATS

Ils sont résumés dans les tableaux suivants :

$\overline{m}$ désignant la valeur moyenne
 σ l'écart type
 σ_m l'écart standart à la moyenne.

Tableau 5 : Groupe I

		0	30	60	90	120	150	180
H G O	$\overline{m}$	90	139	127	103	98	89	83
	σ	12,86	21,17	17,93	22,08	18,69	15,22	11,18
	σ_m	3,1	5,1	4,3	5,4	4,5	3,7	2,7
insuline	$\overline{m}$	8,6	49,6	44,5	26,2	23,7	15,7	9,5
	σ	1,74	23,73	28,37	17,61	14,73	12,06	4,35
	σ_m	0,4	5,7	6,9	4,2	3,6	2,9	1,0
H G H	$\overline{m}$	6,3	3,0	2,3	2,7	2,1	3,0	2,2

Tableau 6 : Groupe II

H G O	$\overline{m}$	119	180	219	215	187	158	137
	σ	44,44	45,48	50,33	54,06	54,91	58,56	64,83
	σ_m	9,9	10,1	11,2	12,1	12,3	13,1	14,5
insuline	$\overline{m}$	11,2	32,1	38,3	43,9	39,4	21,8	17,6
	σ	4,18	16,89	17,04	27,86	24,53	13,08	8,30
	σ_m	0,9	3,8	3,8	6,2	5,4	2,9	1,9
H G H	$\overline{m}$	3,1	4,0	2,9	2,4	2,2	2,7	3,0

Tableau 7 : Groupe III

H G O	$\overline{m}$	98	137	161	152	116	106	104
	σ	11,49	16,79	17,87	14, 63	19,03	26,55	22,11
	σ_m	4,1	5,9	6,3	5,1	6,7	9,3	7,8
insuline	$\overline{m}$	9,4	49,9	60,0	66,7	44,0	35,7	26,1
	σ	3,70	34,97	39,77	47,01	41,58	37,53	38,00
	σ_m	1,3	15,8	14,1	16,6	14,6	13,2	13,4
H G H	$\overline{m}$	1,9	2,7	3,4	3,0	2,5	6,0	4,8

Tableau 8 : Groupe IV

H G O	$\overline{m}$	87	122	146	156	171	177	128
	σ	7,58	18,23	12,44	9,61	5,47	2,88	28,85
	σ_m	3,4	8,1	5,5	4,3	2,4	1,3	12,9
insuline	$\overline{m}$	10,2	24,4	30,2	34,2	50,8	48,6	23,2
	σ	4,14	11,05	8,92	7,22	21,37	15,14	4,86
	σ_m	1,8	4,9	4,0	3,2	9,5	6,7	2,1

.../...

Tableau 9 : H G H des 4 groupes

H G H	$\overline{m}$	3,7	3,2	2,9	2,4	2,3	3,9	3,3
-------	----------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Tableau 10 : Sujets témoins

H G O	$\overline{m}$	85	135	125	90	90	85	85
insuline	$\overline{m}$	8	34	28	23	14	12	8
H G H	$\overline{m}$	12	8	5	5	8	12	20

N°	Nom	Age	Sexe	Taille (m)	Poids (kg)	Poids maxi	Poids idéal	% excès	Glycémies	Glyc. urie
1	BON	44	F	1,65	84,4		64,8	30 %	0,95	
2	BEL	39	F	1,65	118,7		61,2	94 %	1,00	
3	GUI	27	F	1,61	86,9		55,9	55 %	1,00	
4	WIL	52	F	1,56	110		60,9	80 %	0,90	
5	BAR	39	F	1,58	72,4	110	57,4	26 %	0,85	
6	ROG	31	F	1,46	78,4	87	52,4	49 %	0,95	0,85
7	GAY	41	F	1,65	96		64,8	48 %	0,95	
8	VER	46	F	1,65	96		64,8	48 %	1,05	
9	BUJ	40	F	1,57	100		60	66 %	0,85	
10	PAR	25	F	1,49	72		49,4	45 %	1,00	
11	DIN	15	F	1,55	60,5		48,6	24 %	0,90	
12	BOS	39	F	1,64	93		60,7	53 %	1,00	
13	POD	17	F	1,63	91,9		53,4	72 %	1,05	
14	EVR	61	H	1,80	99,1	109	80,4	30 %	0,95	
15	GIB	25	H	1,73	103,5		70,5	46 %	0,90	
16	GOE	57	H	1,59	89		65,2	36 %	1,00	
17	LEM	53	H	1,68	104	128	71,5	45 %	1,00	

Tableau 1 : Obèses non diabétiques
(Groupe I)

Antécédents personnels	Antécédents familiaux	Associations
enfant : PN : 4,3 Kg	Mère diabétique Père et frère obèses	Oligoménorrhée Asthme
Érisonite. Cholecystectomie enfant PN : 4,5		H T A
ysterectomie Égraisage abdominal	Tante obèse	
omitalité	Mère et soeur obèses	Dyspnée d'effort
ysterectomie Lithiase rénale droite		
enfants. PN : 4 Kg	Mère, Gd-mère diabétiques	Arthrose lombaire Dyspnée d'effort
	Grand-mère diabétique	Spanioménorrhée
ménorrhée F C S	Grand-mère diabétique Mère obèse	Lombalgies
	Père diabétique Mère obèse	Goutte H T A
	1 frère obèse	Coxarthrose (G opérée) Hépatomégalie
épisodes H T A		Hyperuricémie

N°	Nom	Age	Sexe	Taille (m)	Poids (kg)	Poids maxi	Poids idéal	% excès	Glycémies	Glyc. urie
18	ESN	50	F	1,57	84	99,5	61,4	36 %	1,10	+
19	PAU	36	F	1,70	144		64,3	124 %	2,80	+
20	STE	76	F	1,61	101,5		64,7	56 %	1,35 1,85 1,55	
21	SID	51	F	1,63	77,6	110	65,7	18 %	1,35 1,10 1,10	
22	HIE	44	F	1,65	83,3		64,8	28 %	0,85	
	LOR	39	F	1,57	67,7		56,9	18 %	0,90	
24	CHA	23	F	1,57	85	90	51,9	63 %	0,80	
25	GRO	16	F	1,68	95,5		56,9	68 %	1,05	
26	MAR	35	F	1,67	120,8		62,6	93 %	1,05	
27	POD	17	F	1,63	100		53,4	87 %	1,15	
28	COR	33	F	1,57	82,9		56,9	45 %	1,10	
29	CHE	66	F	1,53	102,6		59,8	70 %	1,15 1,05	
30	GOM	56	F	1,49	65,7		57,2	15 %	1,20 1,00	
31	MON	34	F	1,50	69	89	53,1	29 %	1,05	
32	BOU	19	F	1,70	78,6		58,9	33 %	1,00	
33	GRO	16	F	1,68	78,8	95,5	56,9	38 %	1,10	
34	SEI	54	F	1,65	120		67,1	78 %	1,35	+
35	GUE	58	H	1,70	150		73,3	104 %	1,10 0,95	
36	BEN	59	H	1,73	92,9		75,5	24 %	2,20	+
37	LEG	39	H	1,82	135		80,4	67 %	1,90 2,30 1,80 1,75	+
38	DRU	38	H	1,67	78,6		68,9	15 %	1,20	+
39	KOR	62	H	1,72	99,4		73,4	35 %	1,25	
40	FAU	55	H	1,74	116	138	76,2	52 %	1,00	

Tableau 2 : Obèses diabétiques
(Groupe II)

Antécédents personnels	Antécédents familiaux	Associations
3 F C S 1 enfant PN : 4,5 Kg		Arthrose genoux
	Mère diab. et obèse Oncle obèse	H T A Coxarthrose D. HTA
6 enfants : PN de 2,6 à 4,1 Kg. 1 F C S	Père obèse ; mère et frère obèses	Angiomyolipome rein droit. H T A Crises d'angor Cervicarthrose
	Mère diabétique Père obèse	Hyperuricémie Aménorrhée Gonalgie origine ?
PN patiente : 4 Kg 2 enfants PN : 4,2 - 4,5	Mère et 1 frère obèses	H T A
	Grand-mère diabétique Mère obèse Mère obèse + diabète	
3 enfants PN : + 4 Kg		Coxarthrose D Douleurs épigast (T G D normal) Hypo TA orthostat
Aménorrhée	Père obèse	
3 F C S Arthrose genoux	Gds-parents mat. diab. Mère, 1 frère diab + ob. Père + 2 frères ob. Mère + soeur ob. Mère obèse Mère diabétique Mère diabétique Père diabétique Parents obèses	Varices Gouttes Arthrose genoux H T A Coliques néphrét. Synd Pickwick H T A HTA Balanite diab. Albuminurie (UIV normale) H T A H T A Hyperuricémie

N°	Nom	Age	Sexe	Taille (m)	Poids (Kg)	Poids maxi	Poids idéal	% excès	Glycémie	Glyc. urie
41	CUG	26	F	1,62	89		56,5	57 %	1,00	
42	MON	33	F	1,61	81		59	37 %	1,05	
43	OLI	71	F	1,55	86		60,8	41 %	1,10	
44	MAT	38	F	1,55	130,7		55,8	134 %	1,15	
45	LET	51	F	1,61	78		64,2	21 %	0,85	
46	PRE	34	H	1,72	105		72,5	45 %	1,20	
47	WIS	50	H	1,74	115	126	76,2	51 %	1,20	
48	PRU	45	H	1,60	80,1		65,3	22 %	0,90	0,95

Tableau 3 : Obèses diabétiques latents
de type "intermédiaire"
(Groupe III)

N°	Nom	Age	Sexe	Taille (m)	Poids (Kg)	Poids maxi	Poids idéal	% excès	Glycémie	Glyc. urie
49	FUO	25	F	1,64	106,3		57,7	84 %	1,05	
50	HAR	33	F	1,53	88		54,8	60 %	1,00	
51	COR	21	F	1,65	102,5	56,	56,6	81 %	0,95	
52	PIC	19	F	1,61	92,7		53,3	73 %	0,90	
53	LAC	70	F	1,55	69,3		60,	15 %	0,85	

Tableau 4 : Obèses diabétiques latents
de type "lentement ascendant"
(Groupe IV)

Antécédents personnels	Antécédents familiaux	Associations
enfant PN : 4,5 Kg F C S Bronchite	Grand-mère obèse Grand-père diabétique	Spanioménorrhée Défaillance cardiaque G. H T A
1 enfants PN : 3,7 Kg 5,7 Kg	Père diabétique Mère obèse	Hyperuricémie Lombalgies Coxarthrose G. Hyperuricémie. H T A Hyperuricémie. H T A Arthrose. Albuminurie
dénome chromophile péré (bilan Nal)	Père obèse	Hyperuricémie

Antécédents personnels	Antécédents familiaux	Associations
F C S		Dyspnée d'effort Varices M I Hyperuricémie
variectomie. 2 enfants N : 2,9 - 4,1 Kg	Mère, soeur, frère obèses	
	Mère obèse	H T A Coxarthrose droite
prothèse hanche G. enfants obèses		

L'ensemble des résultats est résumé dans les tableaux 5, 6, 7, 8, 9 et 10. Les valeurs calculées dans les tableaux ont été reportées sur les figures 1, 2, 3, 4 et 5.

La figure 1 indique les valeurs de glycémie, I R I et H G H retrouvées chez les sujets témoins (valeurs moyennes). La réponse glycémique est rapide, avec un maximum dès la trentième minute, inférieur à 140 mg %. La décroissance est également rapide : dès la 90ème minute la glycémie est à 90 mg %, et la valeur de départ est atteinte à la 150ème minute.

L'insulinémie est maximum à la 30ème minute (34 micro.U/ml), et décroît ensuite lentement, de façon sensiblement régulière. La valeur à la 180ème minute est égale à la valeur de départ.

L'H G H décroît rapidement, atteint son minimum à la 60ème minute et s'y maintient pour remonter ensuite à une valeur supérieure à celle de départ à la 180ème minute.

La figure 2 montre chez l'obèse non diabétique une courbe d'H G O sensiblement identique à celle des sujets témoins, ce qui correspond au critère de sélection adopté.

La réponse insulinique est rapide (maximum à la trentième minute, proche de 50 micro.U/ml), et la décroissance sensiblement régulière. La valeur d'insulinémie à la 180ème minute est pratiquement la même que celle au temps 0.

L'H G H présente une courbe plate avec une valeur de base voisine de 5 ng/ml, les autres valeurs étant de 2 ou 3 ng/ml. Il n'existe pas d'élévation à la 180ème minute.

La figure 3 concerne les obèses diabétiques.

La courbe d'H G O est caractéristique : glycémie de départ élevée, montée lente de la courbe ; le taux maximum est atteint à la 60ème minute et dépasse 200 mg % la glycémie à la 90ème minute est très voisine du maximum. La décroissance est ensuite lente et régulière, sans retour à la valeur de départ après 180 minutes. L'insulinémie de base est élevée. Elle augmente de façon encore plus lente. La valeur maximale est atteinte à la 90ème minute. La décroissance est ensuite assez rapide sans retour à la valeur de départ.

La courbe d'H G H est plate. Les valeurs d'H G H restent toujours inférieures à 5 ng/ml.

La figure 4 se rapporte aux obèses diabétiques latents de type "intermédiaire".

La courbe glycémique atteint son maximum à la 60ème minute et décroît d'abord lentement jusqu'à la 90ème minute puis plus rapidement sans retour à la glycémie de départ.

L'insulinémie est rapidement ascendante pendant 30 minutes, puis augmente lentement. Le maximum (plus de 65 micro.U/ml) n'est atteint qu'à la 90ème minute. La décroissance est rapide jusqu'à la 120ème minute, puis plus lente, sans retour à la valeur de départ.

La courbe d'H G H est plate avec des valeurs inférieures ou très supérieures à 5 ng/ml.

La figure 5 correspond aux obèses diabétiques latents à courbe d'H G O "lentement ascendante".

La glycémie de base est inférieure à 90 mg %. Elle monte lentement et assez régulièrement jusqu'à la 150ème minute, pour décroître ensuite rapidement. La glycémie reste proche de 130 mg % à la 180ème minute. Dans ce cas comme dans celui des obèses "intermédiaires" la valeur maximale de la glycémie reste inférieure à 180 mg %, seuil rénal du glucose.

L'insulinémie monte par paliers jusqu'à son maximum, atteint à la 120ème minute (50 micro.U/ml). La valeur à la 150 ème minute n'est guère inférieure à la valeur maximale. La décroissance est ensuite rapide sans retour à la valeur de départ.

La figure 6 compare glycémie et I R I des sujets normaux et obèses non diabétiques.

Selon notre critère de sélection, les obèses non diabétiques ont donc une courbe d'H G O normale. Par contre, l'insulinémie de ces obèses monte dès la 30ème minute à une valeur bien supérieure à celle des témoins (50 micro.U/ml contre 34 micro.U/ml), reste à une valeur très proche de ce maximum à la 60ème minute avant de décroître rapidement, puis plus lentement à partir de la 90ème minute.

Il existe donc une augmentation d'amplitude de la réponse insulínique, qui persiste par ailleurs plus longtemps que chez les sujets témoins.

La figure 7 montre que la courbe d'H G O des obèse diabétiques latents "intermédiaires" se différencie nettement de celle des obèses non diabétiques à partir de la 60ème minute. La maximum glycémique est atteint à la 90ème minute, les valeurs au cours de la décroissance restant supérieures à celles des obèses non diabétiques.

Cette figure indique 2 types de réponses insulíniques bien différentes. Chez l'obèse non diabétique, la réponse insulínique est rapide,

avec un pic dès la 30ème minute et une courbe rapidement décroissante. Les diabétiques latents de type "intermédiaire" présentent une réponse nettement augmentée mais retardée. Le maximum d'insulinémie est atteint à la 90ème minute, la décroissance étant ensuite assez rapide. Dans ce type de diabète latent, le pic d'insulinémie est nettement plus élevé que chez les obèses non diabétiques (plus de 65 micro.U/ml contre moins de 50 micro.U/ml).

La figure 8 montre que la distinction des 2 types de diabète latent (intermédiaire et lentement ascendant), que nous avons faite en suivant les courbes d'H G O est également nécessaire en ce qui concerne les insulinémies. Les obèses à courbe glycémique lentement ascendante ont pendant les 60 premières minutes une glycémie inférieure à celle des obèses intermédiaires. La valeur de la glycémie à la 90ème minute est sensiblement la même dans les 2 cas. De 120 à 180 minutes, la courbe lentement ascendante présente des valeurs bien supérieures à celles des obèses "intermédiaires" et a son maximum à la 150ème minute.

La première partie de la courbe d'insulinémie (jusqu'à la 90ème minute) est significativement différente dans ces 2 cas. Le type lentement ascendant d'obésité latente présente une montée lente de l'insuline avec une augmentation nette seulement à la 120ème minute et une décroissance lente. Le pic atteint dans ce cas, est seulement de 50 micro.U/ml et la figure 5 nous indique que cette montée tardive d'insuline n'est pas suffisante pour ramener la glycémie à la normale après 3 heures.

La figure 9 indique que les valeurs d'insulinémie dans les obésités latentes de type lentement ascendant sont inférieures à celles que l'on trouve chez les obèses diabétiques pendant les 90 premières minutes.

Notons, au total, que les réponses insuliniques retardées n'apparaissent, que chez les obèses diabétiques, ou diabétiques latents, quel qu'en soit le type. La réponse insulinique est prolongée mais non retardée par rapport à la normale chez les obèses non diabétiques.

La figure 10 vérifie que l'H G H des sujets obèses (tableau 9) est inférieure à celle des sujets normaux, ceci étant particulièrement net à jeun, et aux 150ème et 180ème minutes de l'épreuve d'H G O. Il faut noter que dans 1 cas d'obésité peu importante (15 %), les chiffres d'H G H sont plus élevés et se rapprochent sensiblement de la normale. Compte tenu du faible nombre de valeurs, nous n'avons pas trouvé d'influence du diabète sur les courbes d'H G H.

Sur la figure 11, nous avons rapporté l'insulinémie à jeûn au pourcentage d'excès pondéral pour vérifier les résultats indiqués par certains travaux (13) (14) (140) (209). Nos valeurs étant dispersées, nous les avons regroupées par "tranches" d'excès pondéral de façon à calculer des moyennes sur un nombre de cas suffisants. Le calcul a été fait avec les valeurs d'I R I à jeûn des obèses des groupe I, III et IV de façon à éliminer toute influence du diabète latent. Nous avons supprimé les valeurs extrêmes, qui étaient en nombre insuffisant. Si nous ne trouvons pas de relation linéaire, comme l'indique Bagdade, il est cependant manifeste que l'insulinémie à jeûn est d'autant plus élevée que le pourcentage d'excès pondéral est plus grand.

Les courbes 1, 2, 3, 4 et 5 permettent de constater que les valeurs d'I R I de base sont inférieures à 10 micro.U/ml chez les témoins et les obèses non diabétiques, proches de 10 micro.U/ml chez les obèses diabétiques latents (quel que soit le type), supérieure à 10 micro.U/ml chez les obèses diabétiques. On ne trouve donc pas d'augmentation de l'insuline à jeûn chez les obèses non diabétiques.

La figure 11 qui rapporte l'I R I à jeûn au pourcentage d'excès pondéral, et les précédentes constatations, semblent indiquer que l'augmentation de l'insuline à jeûn est bien liée à l'excès pondéral, indépendamment de l'existence ou non d'une altération de la tolérance glucosée, comme l'indique Bagdade (14).

Si nous considérons l'amplitude de la réponse insulinique, en pourcentage par rapport à l'insulinémie de base, nous obtenons les résultats suivants :

	IRI à jeûn (micro.U/ml)	IRI maxi (micro.U/ml)	Différence	%
Témoins	8	34	26	325 %
Obèses non diabétiques	8,6	49,6	41	475 %
Obèses diabétiques	11,2	53,7	42,5	380 %
Obèses diabétiques latents intermédiaires	9,4	64,7	55,3	590 %
Obèses diabétiques latents lentement ascendants	10,2	50,8	40,6	400 %

Tableau 11

Il apparaît, ainsi, que l'amplitude de la réponse insulínique est maximale chez les obèses diabétiques latents de type "intermédiaire". Elle est supérieure à celle des obèses non diabétiques et à celle des obèses diabétiques latents de type "lentement ascendants". La plus faible amplitude de réponse est observée chez les obèses diabétiques, si l'on ne tient pas compte des témoins dont le pancréas n'est pas sollicité au maximum.

En regroupant, de la même façon que précédemment, les valeurs par "tranche d'excès pondéral", nous avons rapporté sur la figure 12 la triglycéridémie en fonction de l'insulinémie à jeûn. Compte tenu du nombre relativement restreint de nos valeurs, nous ne trouvons pas de relation linéaire (13) évidente, mais il apparaît nettement que triglycéridémie et insulinémie à jeûn varient proportionnellement.

.../...

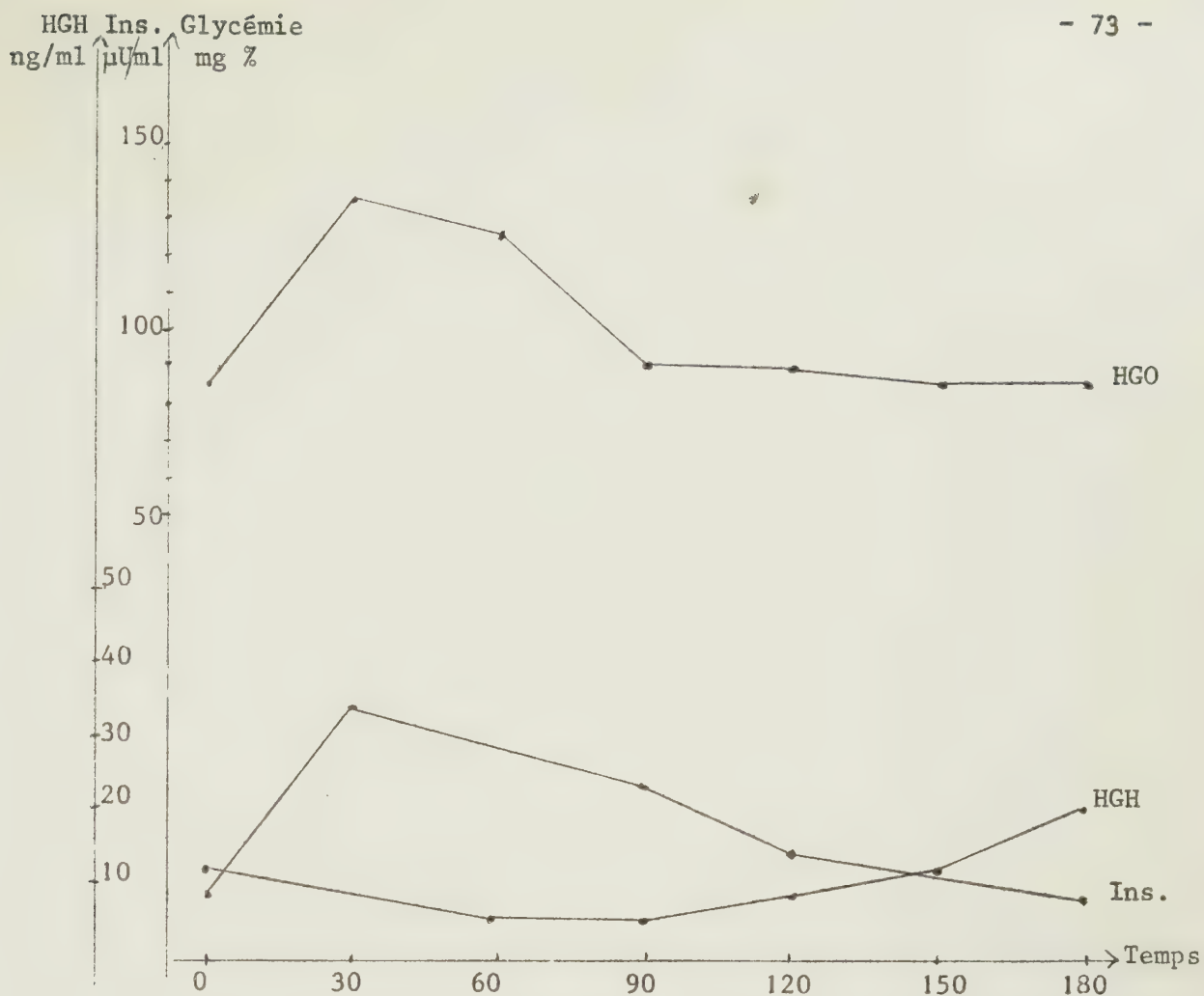


Figure 1 : HGO, IRI, HGH sujets témoins (moyennes).

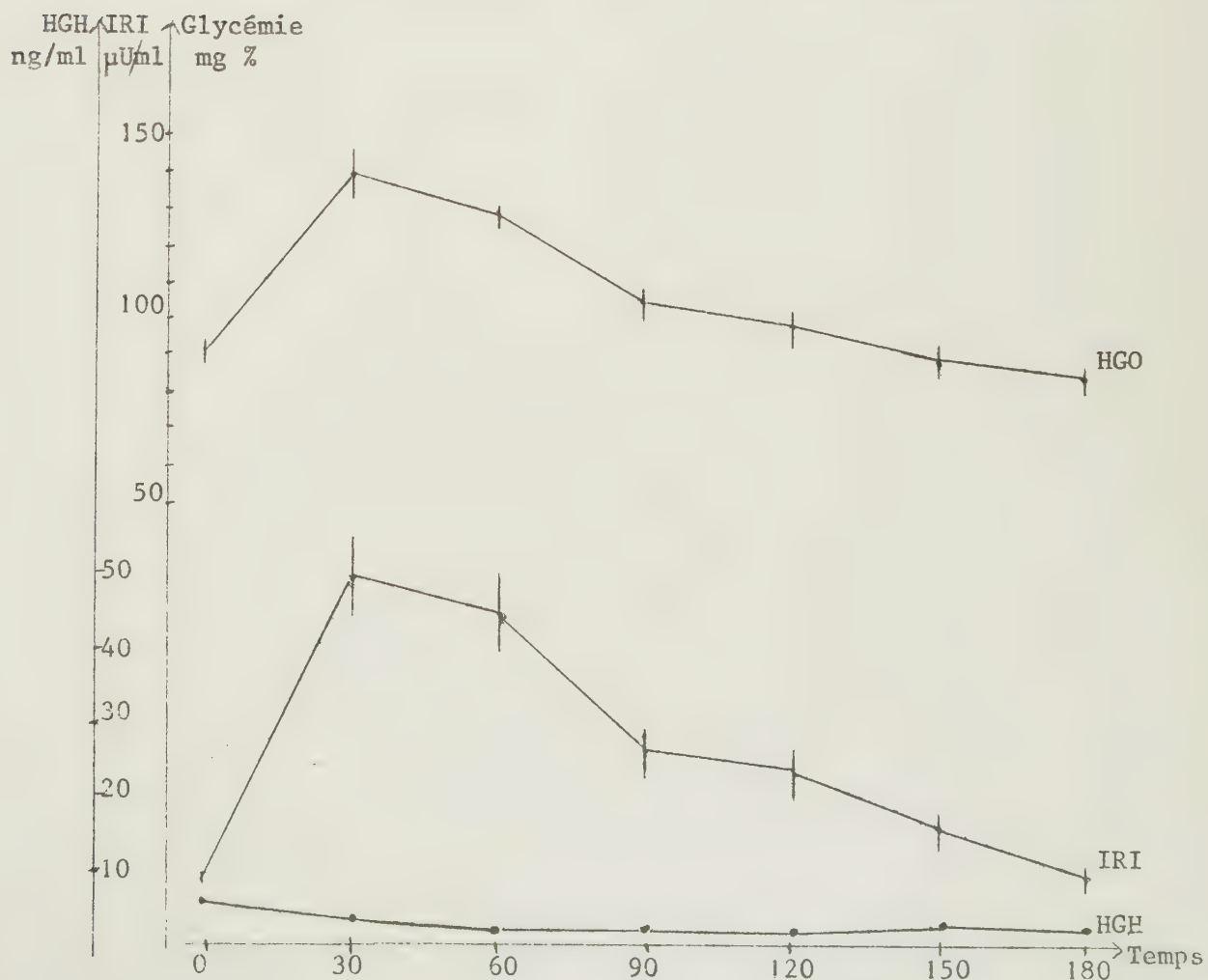


Figure 2 : Sujets obèses non diabétiques.

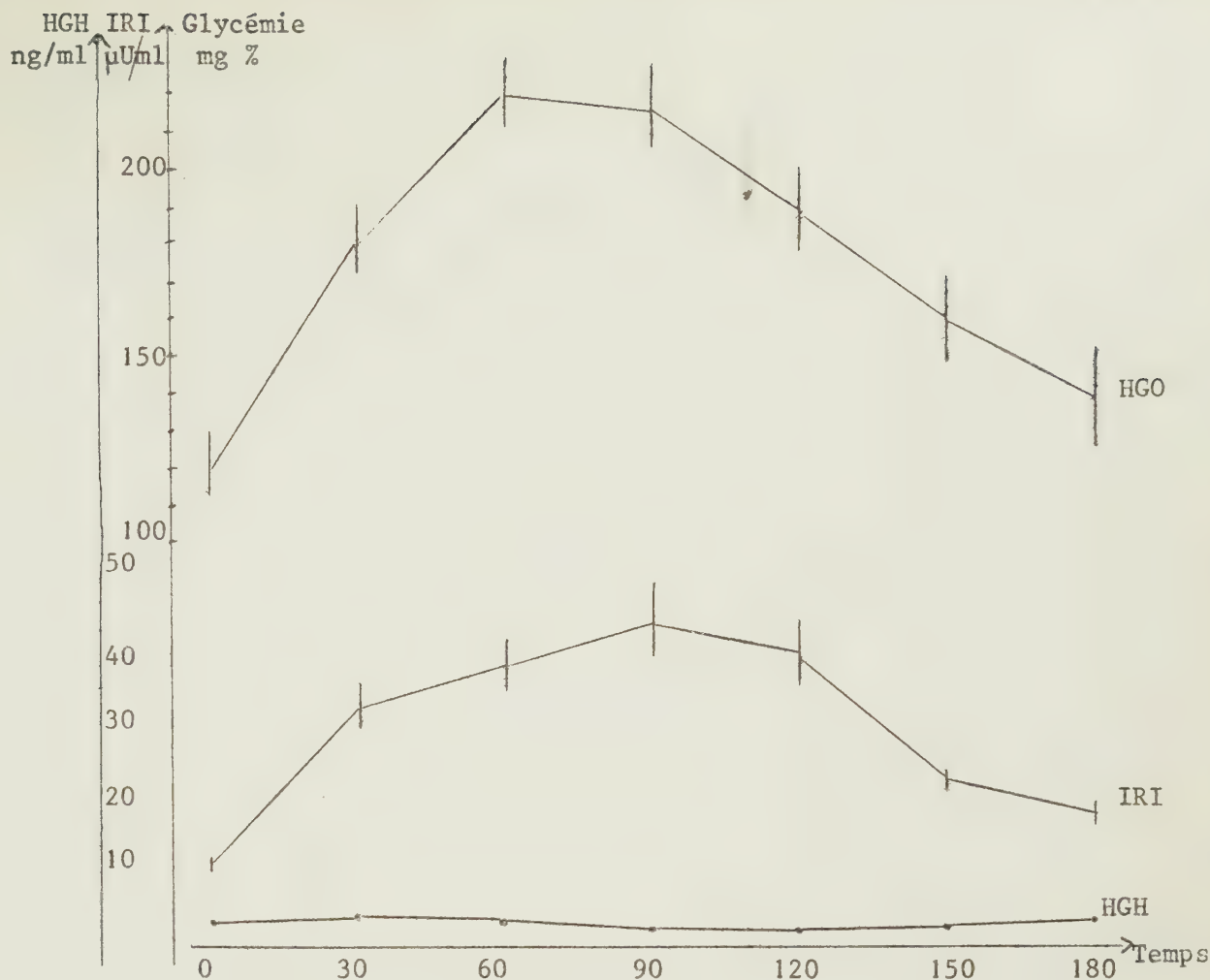


Figure 3 : Obèses diabétiques

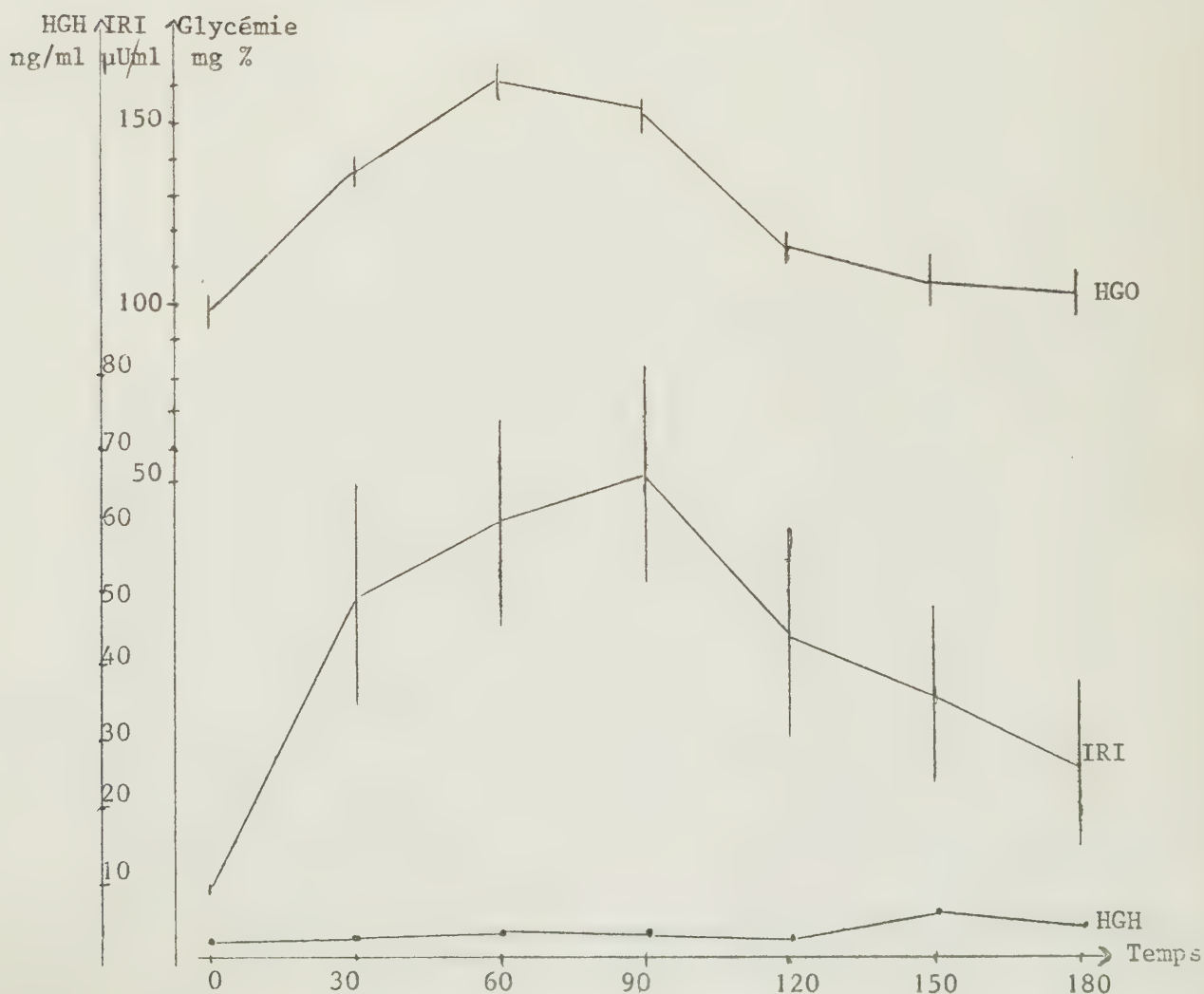


Figure 4 : Obèses diabétiques latents type "intermédiaires".

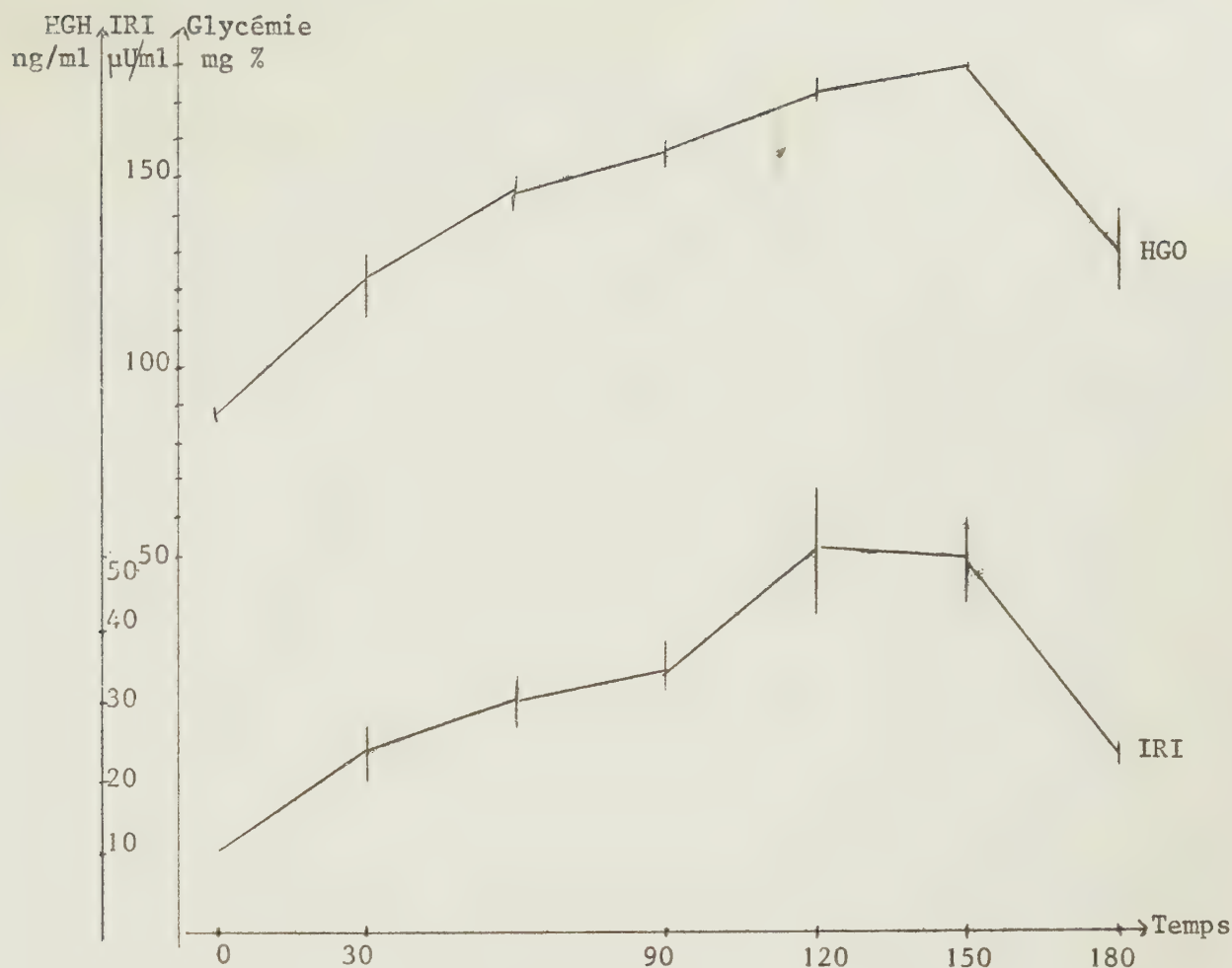


Figure 5 : Obèses diab. latents à courbe "lentement ascendante"

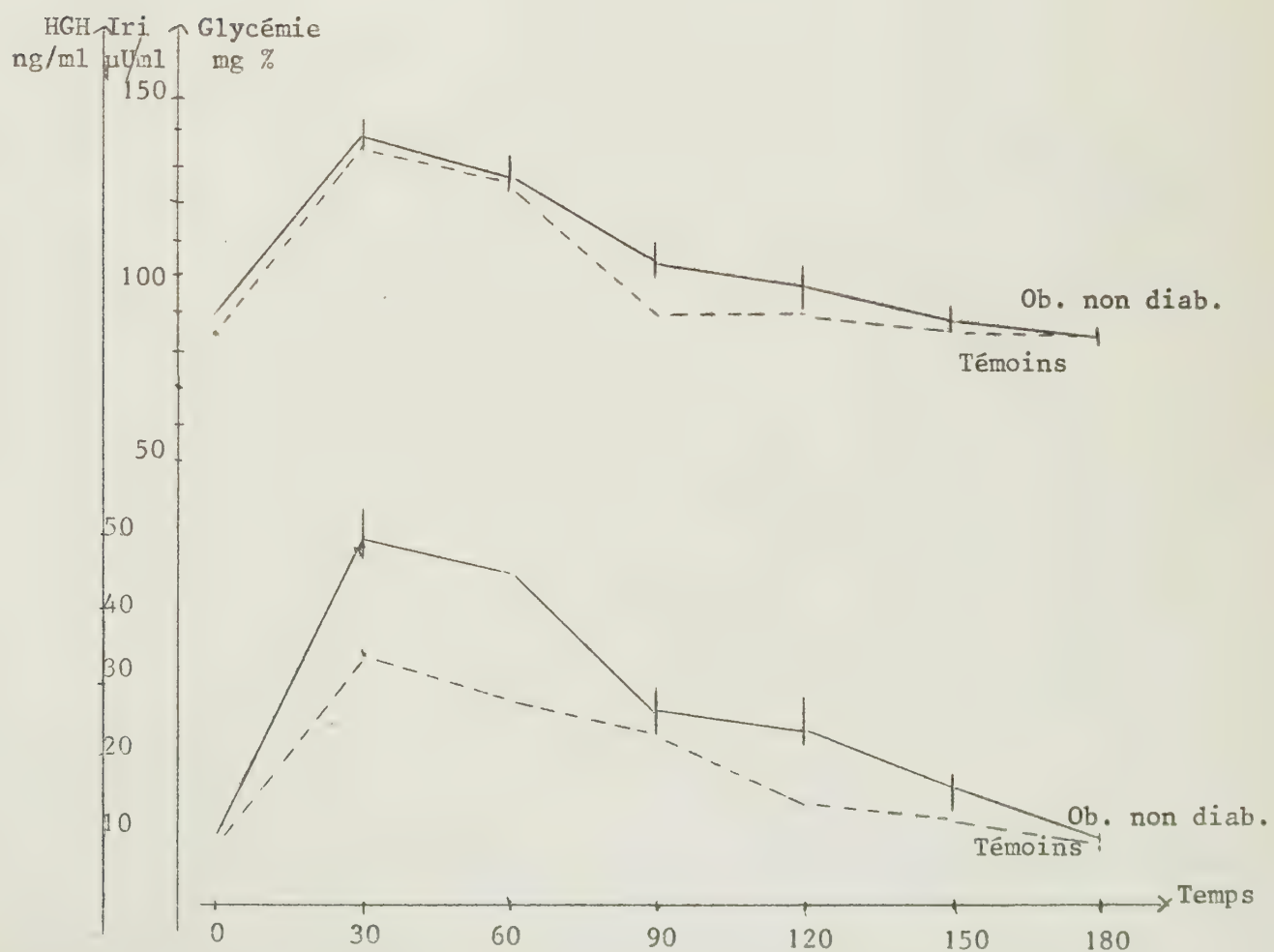


Figure 6 : HGO et IRI des témoins et ob. non diab.

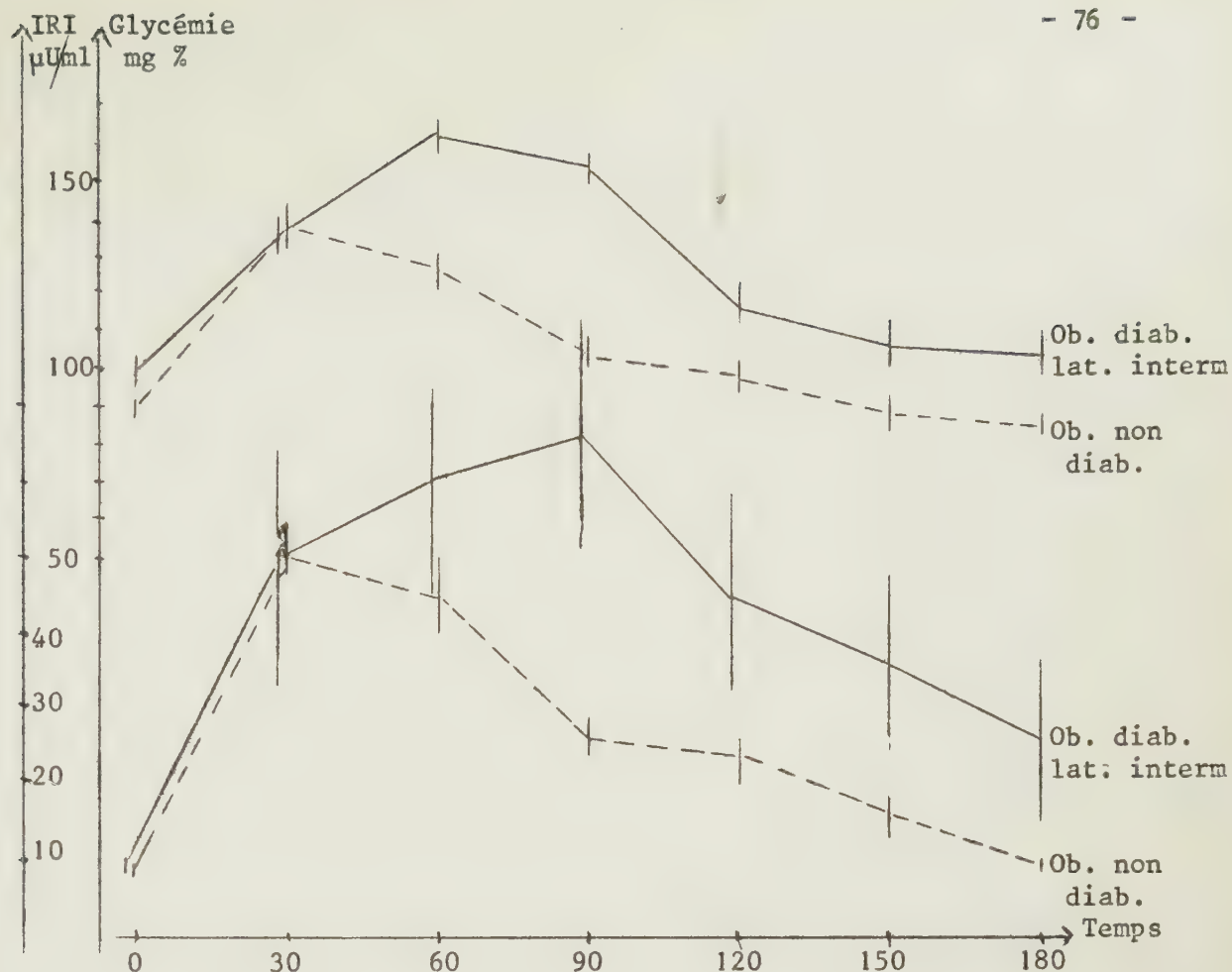


Figure 7 : HGO et IRI des ob. non diab. et ob. interm.

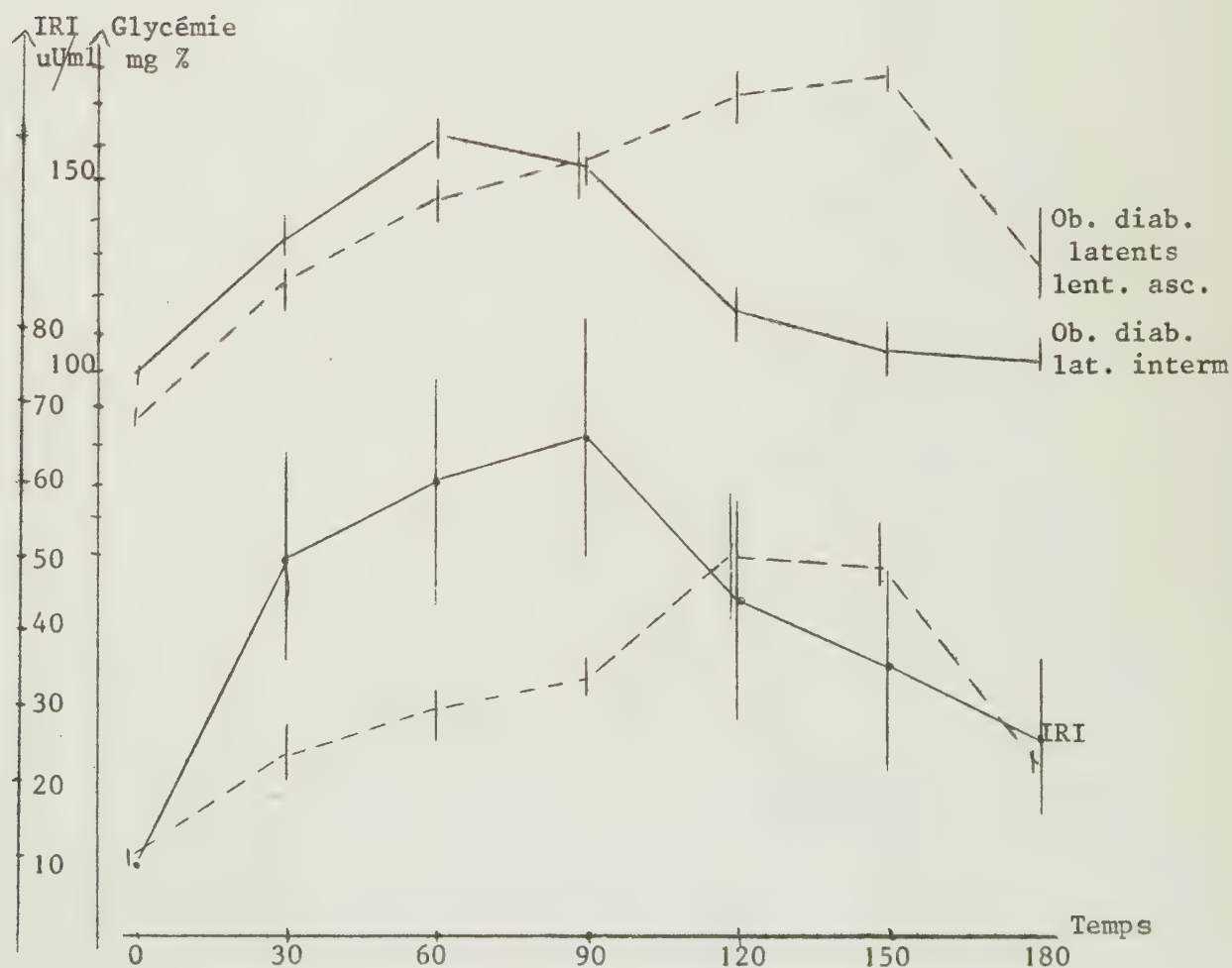


Figure 8 : Comparaison des 2 types d'ob. latents.

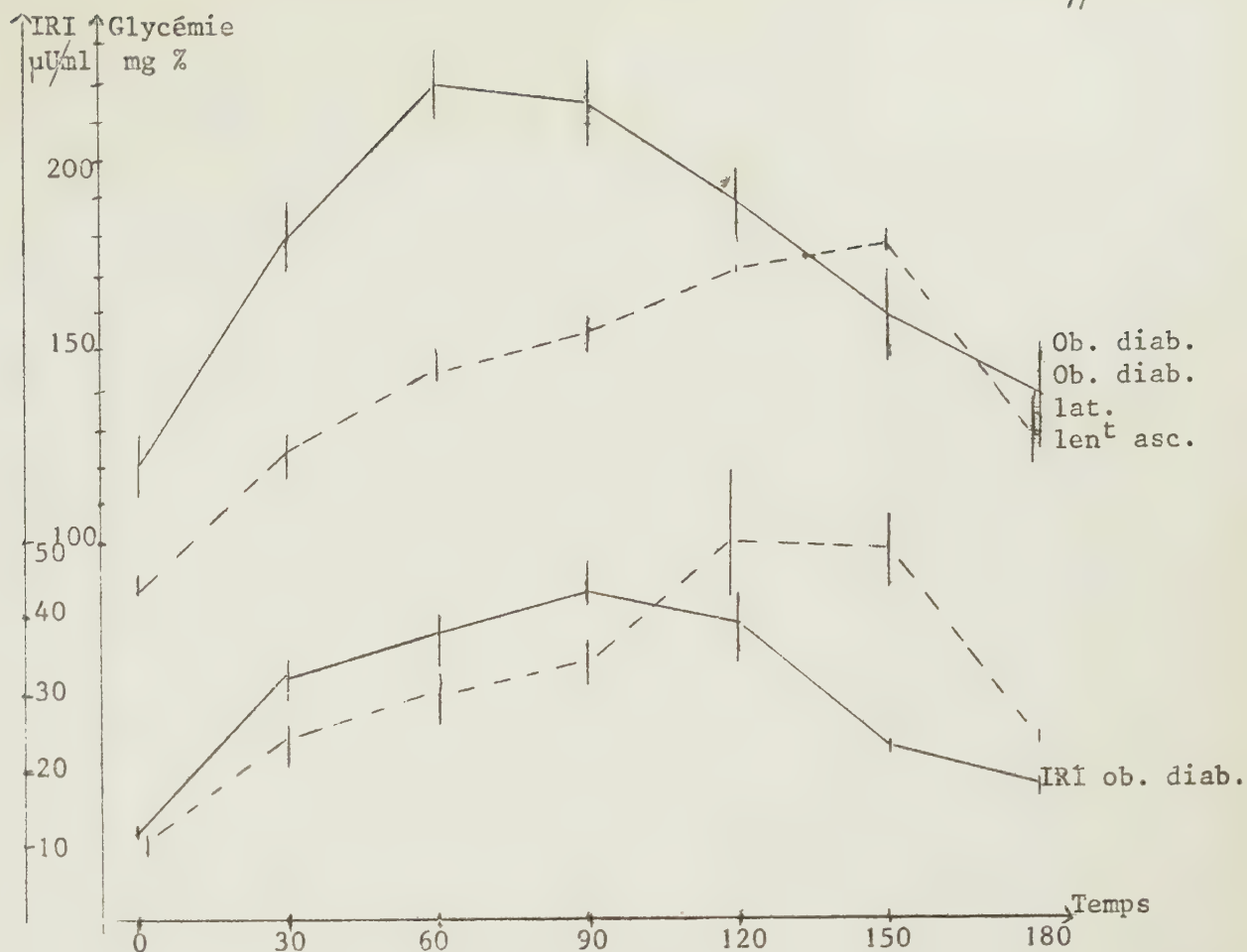


Figure 9 : Obèses diabétiques et Ob. diab. lat. "len^t asc^{ts}".

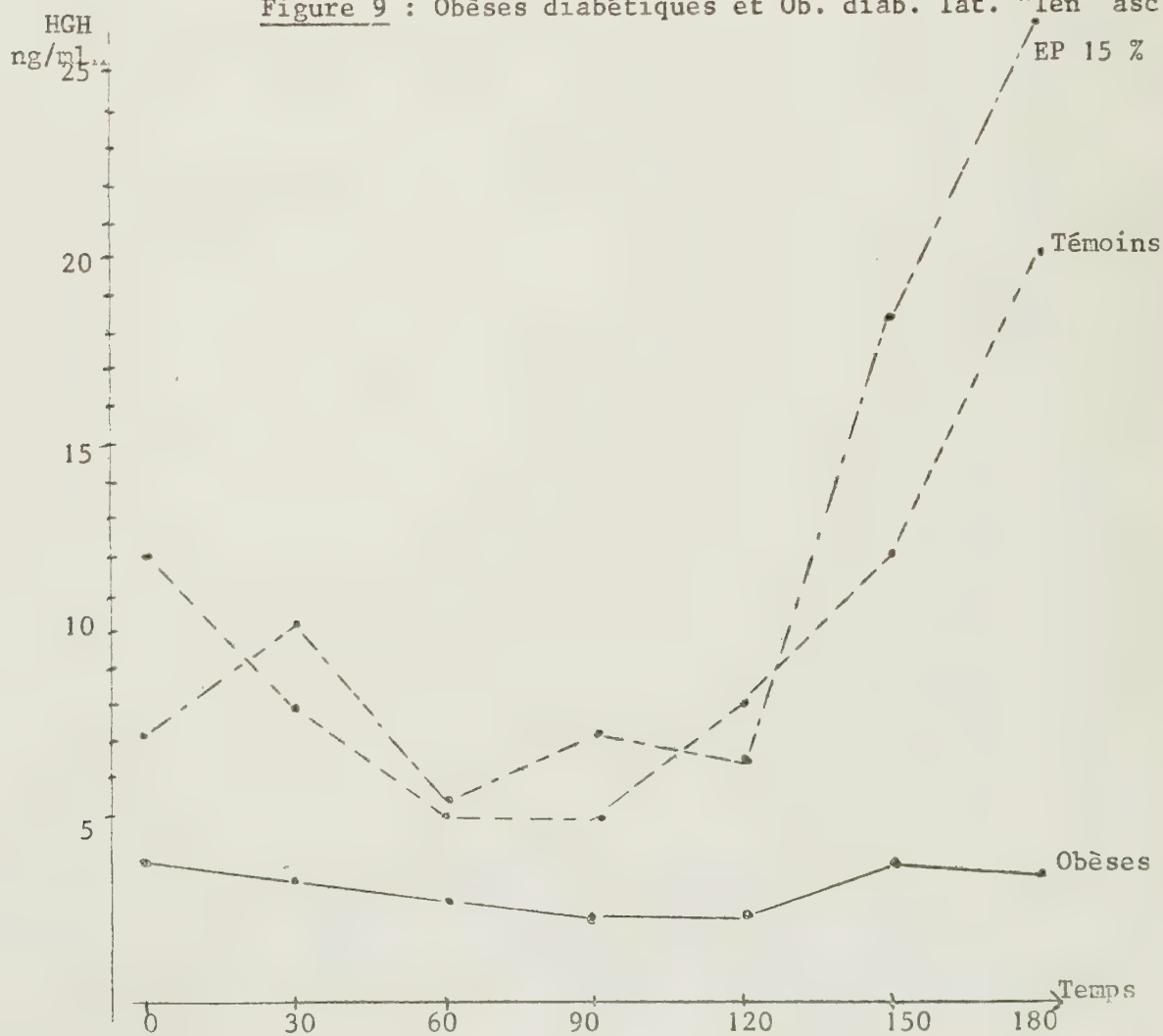


Figure 10 : HGH témoins et obèses.

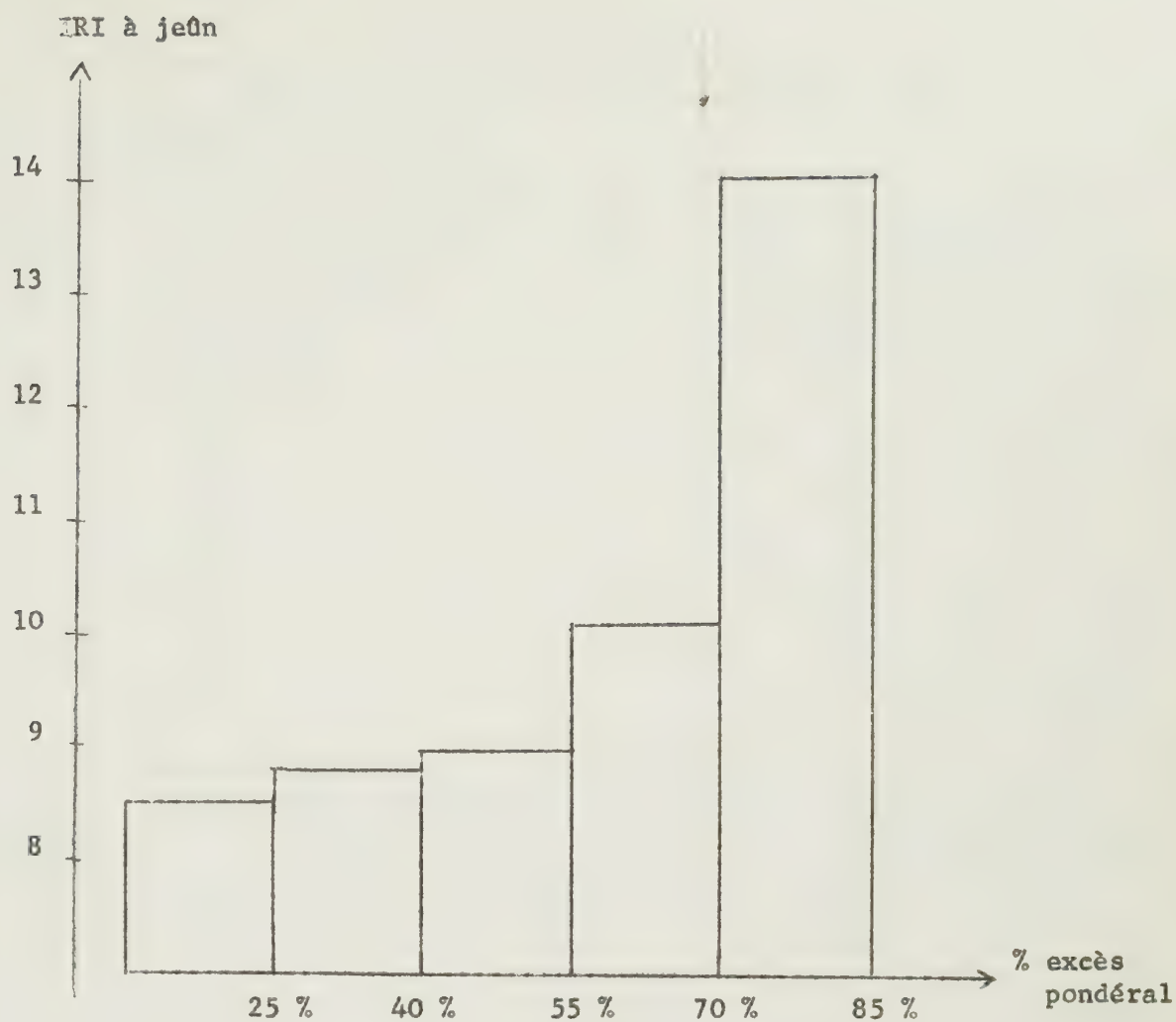


Figure 11

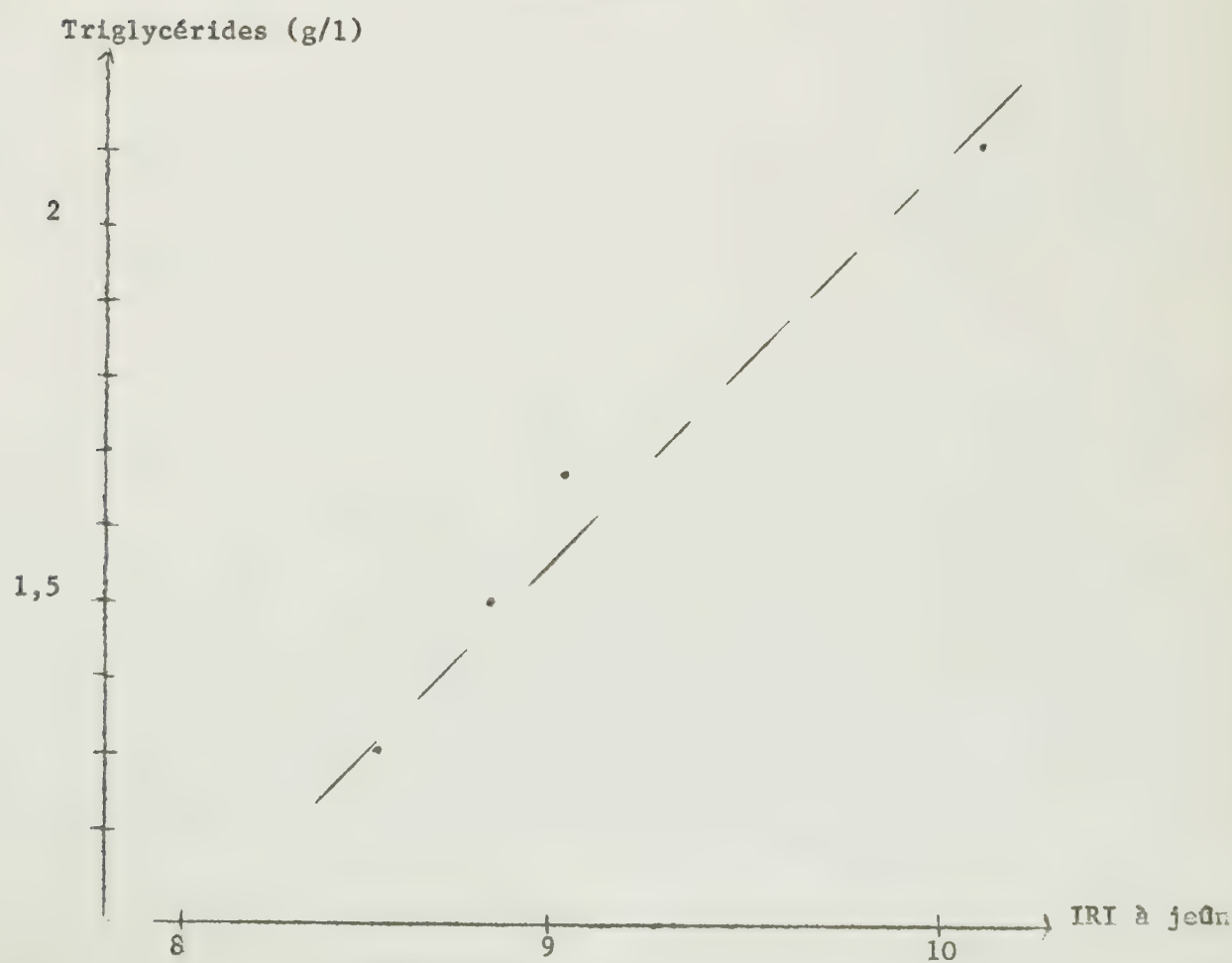


Figure 12

Le tableau 12 indique les résultats obtenus concernant les obèses de type androïde et gynoïde.

Obèses gynoïdes		% E P	IRI à jeûn	Diabète	HTA	Vergetures	Explorations Cortico-surrénales
ESN	(F)	36 %	8	+	-	-	
PAU	(F)	124 %	12	+	+	-	
LOR	(F)	18 %	5	+	-	-	
HAR	(F)	60 %	6	-	-	-	
LAC	(F)	15 %	10	-	-	-	
GRO	(F)	38 %	9	+	-	-	
GRO	(F)	68 %	8	+	-	-	Cortisol : 25 γ /100 ml
	Moyenne		8,3				17 OH:3,6 mg/24 H. 17 CS:12 mg/24 H.
Obèses androïdes		% E P	IRI à jeûn	Diabète	HTA	Vergetures	Explorations Cortico-surrénales
BAR	(F)	26 %	12	-	-	-	
GON	(F)	15 %	16	+	-	-	
DIN	(F)	24 %	7	-	-	-	
COR	(F)	81 %	17	-	-	-	
PIC	(F)	73 %	10	-	+	-	17 CS:20 mg/24 H. 17 OH:3,2 mg/24 H.
PRE	(H)	45 %	18	-	+	-	17 CS:9mg/24 H. 17 OH:6,9 mg/24 H.
GUE	(H)	104 %	12	+	+	-	17 CS:33,4 mg/24 H. 17 OH:17,2 mg/24 H.
	Moyenne		13,1				Cortisol : 15 γ /100 ml

Tableau 12

La comparaison des obèses androïdes et gynoïdes indique clairement que les plus grandes insulinémies à jeûn se retrouvent effectivement chez les obèses de type androïde, comme cela a été rapporté par l'école Marseillaise (38) (43) (293) (296) (297) (298) (301). Compte tenu du nombre peu élevé de sujets, l'association au diabète est plus fréquente dans les obésités gynoïdes, ce qui ne veut pas dire que l'obésité androïde ne favorise pas plus spécialement le diabète (289). L'hypertension artérielle est plus fréquente chez les obèses androïdes. Enfin dans 1 cas seulement l'excrétion des 17 O H corticostéroïdes est augmentée, chez un obèse androïde, les vergetures pourpres n'ayant été retrouvées dans aucun cas.

CONCLUSIONS

On peut donc résumer ces résultats de la façon suivante :

1 - Certains obèses gardent une régulation glycémique normale, mais au prix d'une hyperinsulinémie, à jeûn et lors de l'hyperglycémie provoquée. Cette hyperinsulinémie est directement liée à l'inflation de la masse adipeuse (histogramme n°11). Elle est plus marquée chez les "obèses athlétiques" (tableau 12). Elle semble donc également liée à l'inflation de la masse musculaire.

A notre avis, elle traduit une réaction adaptative du pancréas B Langerhansien pour tapisser d'insuline la surface lentement accrue des récepteurs périphériques : membranes des adipocytes, membrane des cellules musculaires. Cette sécrétion accrue se dilue dans une masse plasmaticque qui s'accroît également avec l'inflation adipo-musculaire, mais notablement moins que celle-ci : d'où augmentation de la concentration plasmaticque d'insuline.

2 - Le diabète infraclinique (latent) semble débiter par une incapacité du pancréas B Langerhansien à assurer une hyperinsulinémie suffisante au cours de l'hyperglycémie provoquée. On peut supposer que dans le type "intermédiaire", le pancréas peut encore assurer une décharge insulini-que rapide et élevée. Elle est d'ailleurs suffisante pour ramener la glycémie à la normale en 3 heures.

Dans le type "lentement ascendant" au contraire, la réaction du pancréas est encore plus lente, l'insulinémie maximum atteinte plus faible et le retour de la glycémie à la normale ne s'est pas fait au bout de 3 heures.

Il est difficile de savoir s'il s'agit là de deux formes de réponse insulini-que, ou de deux étapes de la réponse insulini-que avant l'apparition du diabète patent. Dans la deuxième hypothèse il est plus logique de penser que la réponse de type "intermédiaire" précède la réponse de type "lentement ascendant". L'amplitude de la réponse insulini-que (tableau 11) fournit en particulier des arguments dans ce sens.

3 - Lors du diabète patent, les valeurs de l'insulinémie, tant à jeûn que lors de l'hyperglycémie provoquée, sont toujours plus basses que chez les obèses non diabétiques. La sécrétion insuliniennne n'assure plus une glycémie à jeûn normale, n'empêche pas une montée glycémique importante et n'assure pas le retour à la normale de la glycémie au bout de 3 heures. Cette sécrétion insuffisante fait verser le sujet dans le diabète patent.

4 - Toute la question est de savoir si, chez des sujets normaux, le pancréas peut "s'épuiser" lors de la sollicitation hypersécrétoire permanente que constitue l'inflation de la masse adipeuse, ou si les pancréas hyperéactifs traduisent une tare génétique démasquée par cette sollicitation. Cette question ne peut être résolue par notre étude. Une notion majeure, à cet égard aurait été la durée de l'obésité au moment de l'examen, et la comparaison des sujets obèses depuis 5, 10, 15 ans etc...

Les dosages hormonaux ont apporté dans l'étude de l'obésité et du diabète gras des éléments nouveaux très intéressants. Il est certain que l'on progressera encore quand on pourra faire des bilans hormonaux complets des sujets présentant un excès pondéral.

Des études prospectives à long terme seraient de plus haut intérêt dans tous ces cas. Il serait utile de pouvoir prévoir jusqu'à quel point un obèse peut supporter une inflation adipeuse pendant plusieurs années sans que s'installent des troubles métaboliques irréversibles. Il serait également utile de pouvoir prévoir quel sujet à toutes chances de voir s'installer une obésité ou un diabète gras, ce qui revient à poser le problème de l'hérédité de l'obésité, qui n'est pas encore élucidé. Dans l'immédiat des dosages hormonaux - insuline en particulier - peuvent fournir des données intéressantes dans les états frontières obésité simple - diabète gras. Nous avons émis à ce sujet des hypothèses qui mériteraient confirmation.

L'obésité, cette affection si répandue, souvent si rassurante (laissez moi m'entourer d'hommes gras, les maigres sont dangereux). Shakespeare - Jules César), reste un champ d'étude passionnant pour le physiologiste, l'hormonologiste et le diabétologue.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
RAPPEL	6
OBESITE ET INSULINE	11
Difficultés du problème	12
Stimuli de la sécrétion d'insuline	15
Insulinémie à jeûn chez l'obèse	17
L'insulinémie après charge glucosée	18
Effets du jeûne et de l'amaigrissement	20
Modifications des épreuves de charge glucosée dans l'obésité - Rapports avec le diabète	21
OBESITE ET HORMONE DE CROISSANCE	24
Rappel	25
Stimuli de la sécrétion d'hormone de croissance	26
Taux d'hormone de croissance à jeûn	27
L' H G H au cours des épreuves dynamiques	28
Effet du jeûne et de la réduction pondérale	31
AUTRES PARAMETRES MODIFIES DANS L'OBESITE	33
Le cortisol	34
Le glucagon	37
Acides gras plasmatiques - Glycérol - Triglycérides	40
DEDUCTIONS ETIO-PATHOGENIQUES	42
Rappel	44
Lipides et obésité	45
Hormone de croissance et obésité	46
Cortisol et Glucagon	48
Insuline et obésité	50
Diabète - Athérome - Infarctus	54
Rapports obésité - hyperinsulinisme - H G H	57
ETUDE CLINIQUE	59
Matériel et méthode	60
Résultats	63
Conclusions	80
TABLE DES MATIERES	83
BIBLIOGRAPHIE	85

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABRAMS M.E., JARRETT R.J., KEEN H., BOYNS D.R., CROSSLEY J.N.
Brit. Med. J., 1969, 1, 599.
- 2 - ALBEAUX - FERNET M.
Vie Médicale, 1965, 46, 1461.
- 3 - ALBRINK M.J. and MEIGS J.W.
Am. J. Clin. Nut., 1964, 15, 255.
- 4 - ALBY J.M.
Vie Médicale, 1965, 46, 1501.
- 5 - ALEKSANDROW D., CISWICKA-SZNAJDERMAN M., IGNATOWSKA H., and WOCILA B.
J. Atheroscler. Res., 1962, 2, 171.
- 6 - ALLEYNE G.A.O.; YOUNG V.H.
Clin. Sci., 1967, 33, 189.
- 7 - ALLISON S.P., PROWSE K., and CHAMBERLAIN M.J.
Lancet, 1967, 1, 478.
- 8 - ANDERSON T.W. : An Introduction to multivariate analysis.
New York. John Wiley and Sons, Inc., 1958, P. 288-323.
- 9 - ARKY R.A., FREINKEL N.
New Engl. J. Med., 1966, 274, 426.
- 10 - ASSAN R., ROSSELIN G., DOLAIS J.
Journ. Ann. Diabét. Hôtel Dieu, 1967, 7, 25.
- 11 - AZERAD E.
Vie Médicale, 1965, 46, 1415.
- 12 - AZERAD E. : Obésité.
Encyclopédie médico-chirurgicale. Nutrition. 1056 B10 P.5
- 13 - BAGDADE J.D.
Lancet, Sept. 1968, 630.
- 14 - BAGDADE J.D., BIERMAN E.L., PORTE D. Jr.
The J. Of Clin. Invest., 1967, 46, N°10, 1549.
- 15 - BAGDADE J.D., PORTE D.Jr. BIERMAN E.L.
Diabetes, 1969, 18, 759.
- 16 - BAGDADE J.D., PORTE D. Jr, BIERMAN E.L.
J. Clin. Invest., 1968, 47, 3a (abstract)
- 17 - BAGDADE J.D., PORTE D. Jr, CURTIS F.K, BIERMAN E.L.
Trans. Ass. Am. Phys., 1968, 81.
- 18 - BAILEY R.R., ABERNETHY M.H. and BEAVEN D.W.
Lancet, 1967, 1, 1970
- 19 - BALLY P.R. et coll.
J. Biol. Chem., 1960, 235, 333.

- 20 - BARAGAN J., BEAUMONT J.L., LENEGRE J. ✎
Compte rendu Soc. Athéroscl. du 27.1.60.
- 21 - BARTLEY J.C., ABRAHAM S. and CHAIKOFF I. L.
Proc. Soc. Exp. Med. Biol., 1966, 123, 670.
- 22 - BAYLIS M., GREENWOOD F., JAMES V., JENKINS J., LANDON J., MARKS V.,
SAMOLS E.
International Symposium on Growth Hormone. Milan.
Excerpta Medica Foundation - Amsterdam, 1967.
- 23 - BEAUMONT J.L., ARDAILLOU R.
Rev. Franç. Etudes Clin. Biol., 1959, 1, 40.
- 24 - BECK P., KOUMANS J.H.T., WINTERLING C.A., STEIN M.F., DAUGHADAY W.H.,
KIPNIS D.M.
J. Lab. Clin. Med, 1964, 64, 654-67.
- 25 - BENEDETTI A., SIMPSON R.G., GRCDISKY G.M., FORSHAM P.H.
Diabetes, 1967, 16, 666.
- 26 - BERNIER J.J. Bull. Mém. Soc. Méd. Paris, 1962, 113, 816.
- 27 - BERNIER J.J., VIDON N.
Vie Médicale, 1965, 46, 1423.
- 28 - BERSON S.A., YALOW R.S.
Diabetes, 1965, 14, 549-72.
- 29 - BERTHET J.
Abst. Congress. of Biochemistry. Sept. 1958, P.107.
- 30 - BIRKENHAGER J.C., TJABBES T.
Metabolism, 1969, 18, 18.
- 31 - BJORNTORP P.
Metabolism, 1964, 13, 1318.
- 32 - BJORNTORP P., and FURMAN R.H.
Am. J. Physiol., 1962, 203, 316.
- 33 - BJORNTORP P., HOOD B., and MARTINSSON A.
Acta. Med. Scand., 1966, 180, 123.
- 34 - BJORNTORP P., HOOD B., MARTINSSON A., and PERSSON B.
Acta. Med. Scand., 1966, 179, 475.
- 35 - BJORNTORP P., HOOD B., MARTINSSON A. and PERSSON B.
Acta. Med. Scand., 1966, 180; 117.
- 36 - BLOOM W.L., AZAR G., CLARK J., MAC KAY J.H.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1965, 131, 623.
- 37 - BODEN G., SOELDNER J.S., GLEASON R.E., MARBLE A.
J. of Clin. Invest., 1968, 47, 729.
- 38 - BOEUF G. VAGUE P.
Le diabète, 1967, 15, 185.

- 39 - BORNSTEIN J., LAWRENCE R.S.
Brit. Med. J., 1951, 1, 732.
- 40 - BORTH R., LINDER A., RIONDEL A.
Acta Endocr. (Copenhagen), 1957, 25, 33.
- 41 - BOTTERMAN P., SCHWARTZ K., KOPETIC K.
German. Med. Monthly., 1965, 10, 401.
- 42 - BOUDIN G., PEPIN B., DE GENNES J.L., BARRAINE R.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1963, 114, 895.
- 43 - BOYER J.
Vie Médicale, 1969, 38, 4839.
- 44 - BRAUMAN H., and CORVILIAN C.
J. Clin. Endocr., 1968, 28, 301.
- 45 - BRAY G.A.
J. Clin. Invest., 1969, 48, 1413.
- 46 - BUCHANAN K.D., MC KIDDIE M.T.
Clin. Chim. Acta, 1967, 15, 315.
- 47 - BURDAY S.Z., FINE P.H. and SCHALCH D.S.
J. Lab. Clin. Med., 1968, 71, 897.
- 48 - BURGESS J.A., SMITH B.R. and MERIMEE T.J.
J. Clin. Endocr., 1966, 26, 1257.
- 49 - BURNS T.W., BREGANT R., VAN PEENAN H.J., HOOD T.E.
J. Lab. Clin. Med. 1965, 65, 927.
- 50 - BURNS T.W., HALES C.N., HARTREE A.S.
Lancet, 1966, 2, 1111.
- 51 - BURNS T.W., LANGLEY P.E.
J. Lab. Clin. Med., 1967, 70, 1009.
- 52 - BUTTERFIELDS W.J., WICHELOW M.J.
Lancet, 1968, 11, 785.
- 53 - CAHILL G.F., HERRERA M.G., MORGAN A.P., SOELDNER J.S., STEINKE J.,
LEVY P.L., REICHARD G.A., KIPNIS D.M.
J. Clin. Invest., 1966, 45, 1751, 1769.
- 54 - CERASI E.
Lancet, 1963, 2, 1359.
- 55 - CERASI E.
Lancet, 1964, II, 769.
- 56 - CERESA F., ANGELI A., BOCCUZZI G., PEROTTI L.
J. Clin. Endocr., 1970, 31, 491.
- 57 - CHIUMELLO G., GUERCIO M.J., DEL CARNELUTTI M., BIDONE G.
Helv. Pediat. Acta, 1968, 23, 45.

- 58 - CONARD V.
Rev. Med. Sept. 1968, n° 21, p 1395. ♀
- 59 - CONN J.W., FAJANS St.
S. Am. J. Med., 1961, 31, 839.
- 60 - COPINSCHI G., WEGIENKA L.D., HANE S., FORSHAM P.M.
Metabolism., 1967, 16, 485, 491.
- 61 - DARNAUD C. et J.
Le diabète. 127 P. P U F Ed. 1970.
- 62 - DECOURT J.
Les glandes endocrines. 129 P. P U F Ed. 1969.
- 63 - DECOURT J., PERIN M.
L'obésité. 128 P. P U F Ed. 1968.
- 64 - DEROT M., KALLAL Z. DOUSSET A.
Le diabète., 1963, 11, 34.
- 65 - DEVLIN J.G. and STEPHENSON N.
Metabolism., 1968, 17, 999.
- 66 - DOLE V.P.
J. Clin. Invest., 1956, 35, 150.
- 67 - DREILING D.A., BIERMAN E.L., DOBONS A.F., ELSBACH P., SCHWARTZ I.L.
Metabolism., 1962, 11, 572.
- 68 - DUNKELMAN S.S., FAIRHURST B., PLAGER J., WATERHOUSE C.
J. Clin. Endocr., 1964, 24, 832.
- 69 - DUNNINGAN M.G., SAVOYERS J.D. and MC NAIR D.
Quart. J. Med., 1967, 37, 609.
- 70 - ECKERT J.P., GREEN O.C., MIGEON C.J.
Abstracts of Endocr. Soc. Meet., 1961, P. 41.
- 71 - FLOYD J.C. Clin. Res., 1966, 15, 280.
- 72 - FOSTER D.W.
J. Clin. Invest., 1967, 46, 1283.
- 73 - FRANCKSON J.R.M., MALAISSE W., ARNOULD Y., RASIO E., OOMS H.A.,
BALASSE E., CONARD V., BASTENIE P.A.
Diabetologia, 1966, 2, 96.
- 74 - FRANTZ A.G., RABKIN M.T.
J. Clin. Endocr., 1965, 25, 1470.
- 75 - FRIEND G.H., ANTOPOL W.
Am. J. Physiol., 1966, 211, 1321.
- 76 - GALTON D.J., BRAY G.A.
J. Clin. Endocr., 1967, 27, 1573.

.../...

- 77 - GARCES L.Y., KENNY F.M., DRASH A., TAYLOR F.H.
J. Clin. Endocr., 1968, 28, 1843.
- 78 - GARCIA J.F., LINFOOT J.A., MANOUGIAN E., BURN J.L., LAWRENCE J.H.
J. Clin. Endocr., 1967, 27, 1395.
- 79 - GAZES P.C., RICHARDSON J.A., WOODS E.F.
Circulation, 1959, 192, 657.
- 80 - GELLHORN A., BENJAMIN W.
Am. Phys. Soc. Washington, 1965.
- 81 - GEMUTH S.M., BENNETT P.H., MILLER M., BURCH T.A.
Metabolism, 1967, 16, 1010.
- 82 - DE GENNES J.L., WOLF L.M., LAUDAT P., DECOURT J.
Annales Endocrinologie, Paris, 1963, 24, 1075.
- 83 - CLENNON J.A., BRECH W.J., GORDON E.S.
Metabolism, 1965, 14, 1240.
- 84 - GLICK S.M., ROTH J., YALOW R.S., BERSON S.A.
In : Recent progress in Hormone research. 1965, 21, 241.
(Ed) Pincus (G). Academic. Press. New York.
- 85 - GLOSTER J.A., HARRIS P.
Clin. Chem. Acta, 1962, 7, 206.
- 86 - GOGATE A. N., PRUNTY F.T.G.
J. Clin. Endocr. , 1963, 23, 747.
- 87 - GOLDBERG M., GORDON E.S.
J.A.M.A., 1964, 189, 617.
- 88 - GOLDBERG M., GORDON E.S.
J. Lab. Clin. Med., 1962, 60, 877.
- 89 - GORDON E.S.
Am. J. Clin. Nut., 1968, 21, 1480.
- 90 - GORDON E.S.
Med. Clin. N. Am., 1964, 48, 1285.
- 91 - GORDON E.S.
Am. J. Clin. Nut., 1960, 8, 740.
- 92 - GORDON E.S.
Metabolism, 1962, 11, 819.
- 93 - GORDON E.S.
Trans. Assoc. Am. Physns, 1962, 75, 118.
- 94 - GORDON E.S.
Metabolism, 1965, 14, 1240.
- 95 - GREEN O.C., ECKERT J.P., MIGEON C.J.
Abstracts of Endocr. Soc. Meet., 1961, P. 62.

.../...

- 96 - GREENWOOD F.C., LANDON J., STAMP T.C.B.
J. of Clin. Invest., 1966, 45, (4), 429.
- 97 - HAESSLER H.A., CRAWFORD J.D.
Science, 1966, 154, 909.
- 98 - HAGEN J.H.
J. Biol. Chem., 1961, 236, (4), P. 1023.
- 99 - HAGEN J.H., BALL E.G.
J. Biol. Chem., 1960, 235, 1545.
- 100 - HAGEN J.H., SINGH S.
Proc. Com. Federation. Biol. Soc., 1960, 3, 26.
- 101 - HALES C.N., RANDLE P.J.
Lancet, 1963, I, 790.
- 102 - HALES C.N., RANDLE P.J.
Biochem. J., 1963, 88, 137-46.
- 103 - HAMOSH M., HAMOSH P., BAR-MADR J.A., COHEN H.
Clin. Invest., 1963, 42, 1648.
- 104 - HAMPERS C.L., SOELDNER J.S., DOAK P.B., MERRILL J.P.
J. Clin. Invest., 1966, 45, 1719.
- 105 - HARTOG M., HAVEL R.J., COPINSCHL G., EARL J.M., RITCHIE B.C.
Quart. J. Exp. Physiol., 1967, 52, 86.
- 106 - HAVEL R.J., GORDON R.S.
Jr. J. Clin. Invest., 1960, 39, 1777.
- 107 - HEFFERNAN A.G.A.
Am. J. Clin. Nut., 1964, 15, 5.
- 108 - HENNEMAN P.H.
International Symposium on Growth Hormone
Milan. Excerpta Medica., 1967, 142, 100.
- 109 - HERRERA M.G., RENOLD A.E.
Adipose tissue. Handbook of Physiology P. 375.
Am. Phys. Soc. Ed. Washington, 1965.
- 110 - HINGERTY D.
Triangle, 1964, 6, 301,
- 111 - HIRSCH J., GOLDRICK R.B.
J. Clin. Invest., 1964, 43, 1776.
- 112 - HJELM M., DE VERDIER C.H.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1963, 15, 415.
- 113 - HUNTER W.M., CLARKE B.F., DUCAN L.J.P.
Metabolism, 1966, 15, 596.
- 114 - HUNTER W.M., FONSEKA C.C. PASSMORE R.
Science, 1965, 150, 1051.

- 115 - HUNTER W.M., GREENWOOD F.C.
Brit. Med. J., 1964, 1, 804.
- 116 - ISSEKUTZ B Jr., BORTZ W.M., MILLER H.I., PAUL P.
Metabolism., 1967, 16, 1001.
- 117 - ISSEKUTZ B., BORTZ W.M., MILLER H.I., WROLDSEN A.
Metabolism., 1967, 16, 492.
- 118 - IWATSUBU H., OMORI K., OKADA Y., FUKUCHI M., MIYAI K., ABE H.,
KUMAHARA Y.
J. Clin. Endocr., 1967, 27, 1751.
- 119 - JACKSON I.M.D., MC KIDDIE M.T., BUCHANAN K.D.
J. Endocr., 1968, 40, 259.
- 120 - JACKSON I.M.D., MC KIDDIE M.T., BUCHANAN K.D.
Lancet, Fév. 1969, 285, 287.
- 121 - JACKSON I.M.D., MOWATT J.I.
1968 (Cité in Lancet - Fév. 1969, 285).
- 122 - JAQUET Ph.
Le dosage radiotimmunologique de l'hormone somatotrope humaine
par séparation électrophorétique en gélose.
Thèse. Marseille. 1968.
- 123 - JAQUET Ph., VAGUE Ph.
Vie Méd., 1969, 38, 4833-37.
- 124 - JENKINS J.A., HUNTER W.M., GOFF D.V.
Lancet, Juillet 1969, 157.
- 125 - KARAM J.H.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 1965, 131, 374.
- 126 - KARAM J.H., GRODSKY G.M., FORSHAM P.H.,
in : Adipose tissue metabolism and obesity. P. 274, 1965.
Ann. N. Y. Acad. Sci. Ed. Whipple (H.E.). New York.
- 127 - KARAM J.H., GRODSKY G.M., FORSHAM P.H.
Diabetes, 1963, 12, 197.
- 128 - KARAM J.H., PAVLATOS F.C., FORSHAM P.H.
Lancet, 1965, I, 286.
- 129 - KARL H.J., RAITH L.
Klin. Wschr., 1961, 39, 702.
- 130 - KARTUN P.
Vie Méd., 1965, 46, 1471.
- 131 - KEEN J.
Lancet, 1965, 2, 505.

- 132 - KEKWICK A.
Adipose tissue. Handbook of Physiology P. 617
Am. Phys. Soc. Ed. Washington, 1965.
- 133 - KEKWICK A.
Adipose tissue Handbook of Physiology P. 618
American Physiological Society., 1965.
- 134 - KEKWICK A., PAWAN G.L.S., CHALMERS T.
Lancet, 1959, II, 1157.
- 135 - KENNEDY G.C., PARKER R.A.
Lancet, 1963, 2, 981.
- 136 - KENNY F.M., GANCAYCO G.P., HEALD F.P., HUNG W.
J. Clin. Endocr., 1966, 26, 1232.
- 137 - KENNY F.M., PREEYASOMBAT C., MIGEON C.J.
Pediatrics, 1966, 37.
- 138 - KINGSBURY K.J.
Postgraduate. Med. J., 1968, 44, 944.
- 139 - KLEIN R.F., TROYER W.G., BACK K.W., HOOD T.C., BOGDONOFF M.D.
Metabolism., 1965, 14, 17.
- 140 - KREISBERG R.A., BOSHELL B.R., DIPLICADIDO J.,RODDAM R.F.
New Engl. J. Med., 1967, 276, 314.
- 141 - KROTKIEWSKI M., BUTRUK E., ZEMBRZUSKA Z.
Les fonctions cortico-surrénales dans les divers types morphologiques d'obésité (sous presse).
- 142 - KRUT L.H., BRONTE-STEWART B. . .
J. Lipid. Res., 1964, 5, 343.
- 143 - KUO P.T.
Annals of Intern. Med., 1968, 68, 449.
- 144 - LAMOTTE M.
Monographies médicales, 1964, N° 113 : le diabète.
Ed. "Heures de France"
- 145 - LAMOTTE M.
Monographies médicales, 1966, N° 120 : l'obésité.
Ed. "Heures de France"
- 146 - LANDON J., GREENWOOD F.C., STAMP T.C.B., WYNN V.
J. Clin. Invest., 1966, 45, (4), 437.
- 147 - LAPLANE R., ETIENNE M., LASFARGUES G.
Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris, 1961, 77, 89.
- 148 - LAWRENCE A.M.
J. Lab. Clin. Med., 1967, 70, 1018(Abstract 141)
- 149 - LEE H.M., ELLIS R.M., BROMER W.W.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Mel., 1960, 104, 4.

- 150 - LEFEBVRE P.
Diabetologia., 1966, 2, 130.
- 151 - LEFEBVRE P.
Ann. Endocr., 1962, 16, 602.
- 152 - LEFEBVRE P.
Le glucagon, seconde hormone pancréatique.
1967. Ed. Arscia S A. Bruxelles.
- 153 - LEONARDS J.R., MC CULLAGH E.P., CHRISTOPHER T.C.
Diabètes, 1965, 14, 96-99.
- 154 - LESSOF M.H., YOUNG M.S., GREENWOOD F.C.
Guy's Hosp. Rept., 1966, 115, 65.
- 155 - LEVINE R.
Am. J. Med., 1961, 31, 901.
- 156 - LEWIS U.J., CHEEVER E.V., VANDERLAAN W.P.
Endocrinology., 1965, 76, 1965.
- 157 - LOGAN R.W., MURDOCH W.R.
Lancet, 1966, 2, 521.
- 158 - LONDONO J.H., GALLAGHER T.F. Jr., BRAY G.A.
Metabolism., 1969, 18, 986, 992.
- 159 - LOUBATIERES A. et coll.
Diabetologia, 1965, 1, 13.
- 160 - LUKENS F.D.W.
Diabetes, 1964, 13, (5), 451.
- 161 - LUMBROSO P.
Vie Méd., 1965, 46, 1485.
- 162 - LUNDQUIST I., RERUP C.
Acta. Endocr. (Kopenhagen), 1967, 56, 173.
- 163 - LYNGOSE J.
Suppl. Acta. Med. Scand., 1965, 179.
- 164 - MAHLER R.
Diabetes, 1964, 13, 297.
- 165 - MALAISSE W., MALAISSE LAGAE F., COLEMAN D.L.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (sous presse)
- 166 - MALAISSE W., MALAISSE LAGAE F., COLEMAN D.L.
Metabolism., 1968, 17, 802, 807.
- 167 - MALAISSE W., MALAISSE LAGAE F., WRIGHT P.H.
Diabetogenesis, in : Proc. Int. Diabetes Symposium
(Marbella. Spain) N.Y. Academie Press.
- 168 - MALAISSE W., MALAISSE LAGAE F., WRIGHT P.H.
Am. J. Physiol., 1967, 213, 843.

- 169 - MARKS V., SAMOLS E.
J. Clin. Path., 1968, 21, 346.
- 170 - MARKS V., SAMOLS E.
Rev. Méd., 1967, 17, 851.
- 171 - MARKS V., SAMOLS E.
Rev. Méd., Sept. 1968, 1373-82.
- 172 - MARLISS E.B., AOKI T.T., UNGER R.H., SOELDNER J.S., CAHILL G.F. Jr.
J. Clin. Invest., 1970, 49, 2256.
- 173 - MARSHALL N.S., BARNETT R.H., MAYER J.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1955, 90, 240.
- 174 - MARSHALL N.B., ENGEL F.L.
J. Lipid. Res., 1969, 1, 339.
- 175 - MARTIN D.B., VAGELOS P.R.
Adipose tissue. Handbook of Physiology. P. 211.
Am. Phys. Soc. Ed. Washington, 1965.
- 176 - MARTINSSON A.
J. Med. Lab. Tech., 1967, 24, 52.
- 177 - MARTINSSON A.
Acta. Med. Scand., 1967, (Preprint.)
- 178 - MARTINSSON A.
Acta. Med. Scand., 1967 (Preprint.)
- 179 - MAUTALEN C., SMITH R.W.
Jr. Am. J. Clin. Nut., 1965, 16, 363.
- 180 - MAUTALEN C., SMITH R.W.
Jr. J. Clin. Endocr. , 1965, 25, 495.
- 181 - MAYER J.
Adipose tissue. Handbook of Physiology P. 645
Am. Phys. Soc. Ed. Washington, 1965.
- 182 - MAYER J., RUSSELL R.E., BATES M.W., DICKIE M.M.
Metabolism, 1953, 2, 9-21.
- 183 - MEGYESI V., SAMOLS E., MARKS V.
Lancet, 1967, 2, 1051.
- 184 - MELANI F., LAWECHI J., BARTELL K.M., PFEILLER E.F.
Diabetologia, 1967, 3, 422.
- 185 - MERIMEE T.J., BURGESS J.A., RABINOWITZ D.
Lancet, 1966, 1, 1300.
- 186 - MERIMEE T.J., BURGESS J.A., RABINOWITZ D.
J. Clin. Endocr., 1969, 26, 791.

- 187 - METZ R., NICE M., BERGER S., MAKO M.
J. Lab. Clin. Med., 1968, 71, 573.
- 188 - MIGEON C.J., GREEN O.C., ECKERT J.P.
Metabolism. 1963, 12, 718.
- 189 - MITTRA B.
Brit. Heart. J., 1967, 21, 616.
- 190 - MOORE F.D.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1963, 110, 814.
- 191 - MORSE W.I., MAHABIR R.
Diabetes, 1964, 13, 286.
- 192 - MORSE, SOELDNER J.S.
Adipose tissue. Handbook of Physiology
P. 653. AM. Phys. Soc. Ed. Washington, 1965.
- 193 - MOSINGER B., KUHN E., KUJALOVA V.
J. Lab. Clin. Med., 1965, 66, 380.
- 194 - MYLNARYK P., GILLIES R.R., MURPHY B., PATTEE C.J.
J. Clin. Endocr., 1962, 22, 587.
- 195 - NESTEL P.J., CAROLL K.F., SILVERSTEIN M.S.
Lancet, 1964, 2, 115.
- 196 - NEWBURGH L.H., CONN J.W.
J.A.M.A., 1939, 112, 7.
- 197 - NIKKILA E.A., MILTTINEN T.A., VESSENNE M.R., PELKONEN R.
Lancet, 1965, 2, 508.
- 198 - NIKKILA E.A., OJALA K., TURUNEN M.
Circulation, 1962, 26, 664.
- 199 - NOVAK M., MELICHAR V., HAHN P., KOLDOVSKY O.
J. Lipid. Res., 1965, 6, 91.
- 200 - COKERMAN P.S.
Clin. Chim. Acta., 1965, 12, 383.
- 201 - OGILVIE R.F.
J. Path. Bact., 1933, 37, 473.
- 202 - OHNEDA A., PARADA E., EISENTRAUT A.M., UNGER R.H.
J. Clin. Invest., 1968, 47, 2305.
- 203 - ORTH R.D., ODELL W.D., WILLIAMS R.H.
Am. J. Physiol., 1960, 198, 640.
- 204 - OSTERLINDER L.D., NEFF B.J., BLOOCK W.D., FRANCIS T., EPSTEIN F.H.
Ann. of Intern. Med., 1967, 67, 34.
- 205 - PASSMORE R., STRONG A., SWINDELLS Y.E.
Brit. J. Nut., 1963, 17, 373-83.

- 206 - PERKOFF G.T., EIR-NES K., NUGENT C.A., FRED H.L., NIMMER R.A.,
RUSH L., SAMUELS L.T., TYLER F.H.
J. Clin. Endocr., 1959, 19, 432.
- 207 - PERLEY M., KIPNIS D.M.
J. Lab. Clin. Med., 1965, 66, 1009.
- 208 - PERLEY M., KIPNIS D.M.
New Engl. J. Med., 1966, 274, 1237.
- 209 - PERLEY M., KIPNIS D.M.
Diabetes, 1966, 15, 867-74.
- 210 - PERLEY M.J., KIPNIS D.M.
J. Clin. Invest., 1967, 46, 1954.
- 211 - PETERS W., HALES C.N.
Lancet, 1965, 1, 1144.
- 212 - POISNICK J., DIRAIMONDO V.
J. Clin. Endocr., 1956, 16, 957.
- 213 - POLONOVSKI J.
Patho. Biol., 1957, 33, 1595.
- 214 - PORTE D.
J. of Clin. Invest., 1966, 45, 28.
- 215 - PORTE D., GRABES A.L., KUZUYA T., WILLIAMS R.H.
J. Clin. Invest., 1966, 45, 228.
- 216 - PREZIO J.A., CARREON G., CLERRIN E., MELONI C.R., KYLE L.H., CANARY J.J.
J. Clin. Endocr., 1964, 24, 481.
- 217 - RABINOWITZ D., MERIMEE T.J., NELSON J.K., BURGESS J.A., SCHULTZ R.B.
International Symposium on Growth Hormone Milan.
Excerpta Medica, 1967, 142, 158.
- 218 - RABINOWITZ D., ZIERLER K. L.
J. Clin. Invest., 1962, 41, 2173.
- 219 - RANDLE P.J.
Insulin in "the Hormones" t. IV P. 481.
Pincus G. Thimann K.V. and Astwood E.B. N.Y. Ed.
Acad. Press., 1964.
- 220 - RANDLE P.J.
Lancet, 1963, 1, 785.
- 221 - RATH R., MASEK J.
Metabolism., 1966, 15, 1.
- 222 - REAVENG., CALICANO A., CODY R., LUCAS C., MILLER R.
J. Clin. Endocr., 1963, 23, 1013.
- 223 - REAVEN G., LERNER R.L., STERN M.P., FARQUHAR J.W.
J. Clin. Invest., 1967, 46, 1756-67.

- 224 - REAVEN G., MILLER R.
Diabetes, Sept. 1968, 17, 560-69
- 225 - RENOLD A.E., CROFFORD O.B., STAUFFACHER W., JEANRENAUD B.
Diabetologia., 1965, 1, 4-12.
- 226 - RISACK M.A.
J. Biol. Chem., 1961, 236, 657.
- 227 - ROBERTSON A.L.
Prog. in Bioch. Pharm., 1968, 4, 305.
- 228 - ROBERTSON J.S.
Physiol. Rev., 1957, 37, 133.
- 229 - RODBELL M.
J. Biol. Chem., 1964, 239, 375.
- 230 - ROMANOFF L.P., MORRIS C.W., WELCH R., RODRIGUEZ M., PINCUS G.
J. Clin. Endocr., 1961, 21, 1413.
- 231 - ROSENFELD P.S., WOOL M.S., DANFORTH E. Jr.
J. Clin. Endocr., 1969, 29, 777.
- 232 - ROSS H., JOHNSON I.D.A., WELBORN T.A., WRIGHT A.D.
Lancet, 1966, 2, 563.
- 233 - ROSSELIN G., ASSAN R., FREYCHET P.
Journ. ann. de Diab. Hôtel Dieu, 1967, 8, 401.
- 234 - ROTH J., GLICK S.M., YALOW R.S., BERSON S.A.
Metabolism., 1963, 12, 577.
- 235 - SAIFER A., GERSTENFELD S.
J. Lab. Clin. Med., 1958, 51, 448.
- 236 - SALAMAN M.R., ROBINSON D.S.
Enzymes of Lipid Metabolism P. 218 Pergamon Press. Marseille, 1960.
- 237 - SALANS L.B., KNITTLE J.L., HIRSCH J.
J. Clin. Invest., 1968, 47, 153.
- 238 - SAMOLS E.
in : on the nature and treatment of Diabetes. P. 227 (1965).
(Ed) Leibel (B.S) and Wrenshall (G.A)
Excerpta Medica Foundation. Amsterdam.
- 239 - SAMOLS E., MARKS V.
Brit. Med J., 1963, 1, 507.
- 240 - SAMOLS E., MARKS V.
Proc. Conference on Problems connected with the preparation and
use of labelled proteins in tracer studies. P. 285.
Euratom, Pisa, 1966.
- 241 - SAMOLS E., MARKS V.
Journées de diabétologie de l'Hôtel Dieu 1967, P. 43.
Flam. Med. Ed. Paris.

- 242 - SCHACHNER S.H., WIELAND R.G., MAYNARD D.E., KRUGER F.A., HAMWI G.
Metabolism, 1965, 14, 1051.
- 243 - SCHALCH D.S., REICHLIN S.
Excerpta Medica Foundation. Int. Congress Series, 1968, 158, 211.
- 244 - SCHNATZ D.J., WILLIAMS R.H.
Metabolism, 1962, 11, 349.
- 245 - SCHOLZ R.
Biochem. Z., 1959, 331, 71.
- 246 - SCHTEINGART D.E., CONN J.W.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1965, 131, 388.
- 247 - SCHULTZ A.L., KERLOW A., ULSTROM R.A.
J. Clin. Endocr., 1964, 24, 1253.
- 248 - SCHWARZ E., TER HAAR D.J., VAN RIET H.G., TRIJSSSEN J.H.H.
Metabolism, 1969, 18, (12), 1013, 1020.
- 249 - SCHARZ E., VAN RIET H.G., SCHOPMAN W.
Metabolism., 1966, 15, 194, 205.
- 250 - SELTZER H.S., ALLEN E.W., HERRON A.L. Jr., BRENNAN M.T.
J. Clin. Invest., 1967, 46, 323.
- 251 - SHAPIRO B., CHOWERS I, ROSE G.
Biochim. Biophys. Acta., 1957, 23, 115.
- 252 - SHARMA B., MAJID P.A., PAKRASHI B.C., DYKES J.R.W., TAYLOR S.H.
Brit. Med. J., 1970, 2, 396, 398.
- 253 - SIMKIN B.
Clin. Res., 1962, 10, 90.
- 254 - SIMKIN B.
New. Engl. J. Med., 1961, 264, 974.
- 255 - SIMKIN B.
New. Engl. J. Med., 1961, 264, 1974.
- 256 - SIMKIN B., ARCE R.
New. Engl. J. Med., 1962, 266, 1031.
- 257 - SIMKIN B., ARCE R.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1962, 111, 780.
- 258 - SIMMS E.A.H., HORTON E.
Am. J. Clin. Nut., 1968, 21, 1455.
- 259 - SIMMS E.A.H., HOLDEN R.A., HORTON E.S., GLUCK C.M., GOLDMAN R.F.,
KELLEHER P.C., ROWE D.W.
Trans. Ass. Am. Physns., 1968, 81
- 260 - SIMMS E.A.H., KELLHER P.E., HORTON E.S., GLUCK C.M., GOLDMAN R.F.,
ROWE D.W.
Experimental obesity in man. Physiopathology of adipose tissue.
Vague J. Ed. 1 vol. Excerpta Medica, 1969, 78-92.

- 261 - SIMPSON R.G.
Metab. Clin. Exptl., 1966, 15, 1046.
- 262 - SIMPSON R.G., BENEDETTI A., GRODSKY G.M., KARAM J.H., FORSHAM P.H.
Metabolism, 1966, 15, 1046.
- 263 - SLOAN J.M., MACKAY J.S., SHERIDAN B.
Brit. Med. J., 1970, 4, 586-588.
- 264 - SOLOMON S.S., ENSIRICK J. W., WILLIAMS R.H.
Metabolism, 1968, 17, 528.
- 265 - SOWTON E.
Brit. Med. J., 1962, 1, 84.
- 266 - SPELLACY W.N., CARLSON K.L., KIRK S.A.
Diabetes, 1967, 16, 590.
- 267 - STAUFFACHER W., LAMBERT A.E., VECCHIO D., RENOLD A.E.
Diabetologia, 1967, 3, 230.
- 268 - STAUFFACHER W., RENOLD A.E.
Am. J. Physiol., 1969, 216, 98-105.
- 269 - STEINBERG D., SHAFRIR E., VAUGHAN M.
Clin. Res. Proc., 1959, 7, 250.
- 270 - STERN M.P., FARQUHAR J.W., SILVER S.A., REAVEN G.M.
J. Clin. Invest., 1968, 47, 1947.
- 271 - STOUT R.W.
Lancet 1968, 11, 702.
- 272 - STOUT R.W.
Lancet 1969 (août), 327.
- 273 - STOUT R.W., VALLENCE-OWEN J.
Lancet 1969, 1, 1078.
- 274 - SULLIVAN J.M., CAHILL G. F. Jr.
Clin. Res., 1966, 14, 351.
- 275 - SUSSMAN K.E.
Arch. Intern. Med., 1966, 117, 343.
- 276 - SWYNGHEDAUW B.
Journ. Ann. Diab. Hôtel Dieu, 1966, P. 23.
- 277 - SWYNGHEDAUW B.
Rev. Med. Sept. 68, N° 21, P. 1355.
- 278 - SWYNGHEDAUW B.
Arch. Mal. Coeur., 1964, Suppl. N°1 Rev. Artheroscl. 37.
- 279 - SWYNGHEDAUW B., CLAUDE J.R., BEAUMONT J.L.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol, 1965, 4, 427.
- 280 - SZENAS P., PATTEE C.J.
J. Clin. Endocr., 1959, 19, 344.

- 231 - TAYLOR S.H.
Lancet, 1969, 2, 1373.
- 232 - TCHOBROUTSKY G., ROSSELIN G., ASSAN R., FREYCHET P., DEROT M.
Growth hormone secretion in obese subjects with and without diabetes. Comparison with non obese patients. Physiopathology of adipose tissue.
Vague J. Ed. 1 vol. Excerpta Medica, 1969, 269-288.
- 233 - TCHOBROUTSKY G., ROSSELIN G., DEROT M.
Path. Biol. Nov. 1968, 966.
- 234 - TREMOLIERES J.
Path. Biol., 1962, 10, 319.
- 235 - TZOGOURNIS M., SEIDENSTICKER J.F., HAMWI G.J.
Ann. Int. Med., 1967, 67, 42.
- 236 - UNGER R.H., EISENTRAUT A.M., MADISON L.L.
J. Clin. Invest., 1963, 42, 1031.
- 237 - VAGUE J.
Rev. Méd. Sept. 68, N° 21. P. 1353.
- 238 - VAGUE J.
Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris. 24 nov. 1950 P. 1572.
- 239 - VAGUE J.
Le diabète., 1955, 3, 43, 46.
- 240 - VAGUE J.
Vie Méd., 1965, 46, 1447.
- 241 - VAGUE J., ALLIGNOL J.M., GODEFROY G.
Le Diabète, 1960, 8, 157.
- 242 - VAGUE J., CODACCIONI J.L., TEITELBAUM M.
Le Diabète, 1961, 2, 294.
- 243 - VAGUE J., DEPIEDS J., CODACCIONI J.L., VAGUE P., BOEUF G., LEROY C.
Actualités endocrinologiques. Journées de la Pitié. Paris.
P. 269. 1966.
- 244 - VAGUE J., JOUVE A., DELAAGE M., TEITELBAUM M.
Patho. Biol., 1957, 5, 1629.
- 245 - VAGUE J., TEITELBAUM M., GODEFROY G., FAVIER G.
Oeuvre Médicale., 1963, 7, 13-20.
- 246 - VAGUE J., VAGUE Ph., DEPIEDS R., BOYER J., CODACCIONI J.L., CLEMENT M.
Patho. Biol. Nov. 1968, 966.
- 247 - VAGUE Ph.
L'insulinémie dans le diabète et les obésités. Dosage radio-immunologique au cours de 250 explorations dynamiques. Thèse Médecine. Marseille 1966. Impr. Générale de Provence. Ed. Marseille, 1966.

- 298 - VAGUE Ph., BOEUF G., DEPIEDS R., VAGUE J.
Plasma insulin levels in human obesity. Physiopathology of
adipose tissue. 1 vol. Excerpta Medica Found Publish. 1969,
203-225.
- 299 - VAGUE Ph., BOEUF G., ROUVIER-LEROY C.
in : on the Intravenous Tolbutamide Test
Acta Diabetologica Latina, 1967, 4, 193.
Ed. Il Ponte. Milan.
- 300 - VAGUE Ph., DEPIEDS R., BOEUF G., CODACCIONI J.L.
Program of second Annual Meeting.
European Association for Study Diabetes, 1966, Aarhus.
- 301 - VAGUE Ph., JAQUET Ph.
Vie Méd., 1969, (4), 38, 4821.
- 302 - VALORI C., THOMAS M., SHILLINGFORD J.P.
Lancet, 1965, 1, 1144.
- 303 - VAN RIET H.G., SCHOPMAN W., SCHWARZ F.
Acta. Endocr. (Kbh), 1965, suppl. 100, 122.
- 304 - VAUGHAN M.
Federation. Proc., 1960, 19, 224.
- 305 - VAUGHAN M.
J. Kipid. Res., 1962, 2, 293.
- 306 - VAUGHAN M.
J. Biol. Chem., 1962, 237, 3354.
- 307 - VAUGHAN M., BERGER J.E., STEINGERG D.
J. Biol. Chem., 1964, 239, 401.
- 308 - VAUGHAN M., STEINBERG D., SHAFRIR E.
J. Clin. Invest., 1959, 38, 1051.
- 309 - VILAIN R.
Vie Méd., 1965, 46, 1523.
- 310 - WADDELL W.R., FIELD R.A.
Metabolism., 1960, 9, 800.
- 311 - WAHLBERG E.
Acta. Med. Scand., 1962, 171, 1.
- 312 - WARGON H.
Path. Biol., 1966, 14, (9), 591.
- 313 - WATERHOUSE C.
Am. J. Med., 1964, 37, 495.
- 314 - WATSON E.H., LOWREY G.H.
Growth and development of children, Ed. 4, Year Book Medical Publi-
shers, Inc., Chicago, 1962, P. 70-73.

- 315 - WEGIENKA L.C., GRODSKY G.M., KARAM J.H., GRASSO S.H., FORSHAM P.H.
Metabolism., 1967, 16, 245-256.
- 316 - WELBORN J.
Lancet, 1966, 1, 1336.
- 317 - WILKERSON H.L.C., HYMAN H., KAUFMAN M., MC CUSTION A.C., FRANCIS J.
New. Engl. J. Med., 1960, 262, 1047-53.
- 318 - WINEGRAD A.I.
Adipose tissue . Handbook of Physiology P. 311
Am. Physiol. Soc. Ed. Washington, 1965.
- 319 - WRIGHT P.H., MALAISSE W., REYNOLDS I.J.
Endocrinology, 1967, 81, 226.
- 320 - YALOW R.S., BERSON S.A.
J. Clin. Invest., 1960, 39, 1157-75.
- 321 - YALOW R.S., GLICK S.M., ROTH J., BERSON S.A.
Ann. N.Y., Acad. Sci., 1964, 131, 357-373.
-

